CSA716301
Digitalizacion CSA Ltda

OPS.

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-8866

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE AUMENTAN LA ACTIVIDAD DE P53 Y SU USO

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION and ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A. y 28 Corporate Circle Albany, New York 12212 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Enero de 2009

P2009/000002

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-008866- -00000-0000
Fecha: 2009-01-30 16:59:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 475

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000002**

SOLICITUD DE:

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

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING CORPORATION and ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A. y 28 Corporate Circle Albany, New York 12212 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
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 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

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

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/014958 Fecha Junio 27, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/005268 Fecha Enero 10, 2008

(6) **Título (54)** **PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE AUMENTAN LA ACTIVIDAD DE P53 Y SU USO**

Clasificación Internacional (51) C07D 409/14, C07D 401/06, C07D 401/14, A61P 35/00, A61K 31/496, A61K 31/506

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Junio 30, 2006	60/817.753

(9) **Comprobante de pago No.** 09-6,735 **Fecha** Enero 27 de 2009

(10) **ANEXOS**

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[x]	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. 07-033.682
[ ]	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.
[x]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/014958

1) **Yao MA,**
31 Beacon Street
Westwood, MA 02090
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

2) **Brian R. LAHUE,**
1 Jessica J. Drive,
Millbury, MA 01527
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

3) **Gerald W SHIPPS, JR.,**
5 Daniel Drive,
Stoneham, MA 02180
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

4) **Yaolin WANG,**
217 West Sherman Avenue
Edison, NJ 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

5) **Stephane L. BOGEN,**
13 Dahlia Road, Somerset
New Jersey 08873
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Francesa

6) **Matthew E. VOSS,**
181 Hoags Corner Road,
Nassau, NY 12123
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

7) **Latha G. NAIR,**
560 Darwin Boulevard
Edison, NJ 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

8) **Yuan TIAN,**
283 Winchester Street,
Newton, MA 02461
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/014958

9) **Ronald J. DOLL,**
8 Concord Lane, Convent Station
NJ 07960
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

10) **Zhuyan GUO,**
6 Shirewood, Scotch Plains
NJ 07076
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

11) **Corey O. STRICKLAND,**
825 Newmans Lane,
Martinsville, NJ 08836
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

12) **Rumin ZHANG,**
4 Devon Road
Edison, NJ 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

13) **Mark A. MCCOY,**
8 Larch Road,
Acton MA 01720
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

14) **Weidong PAN,**
6 Leahy Court, Somerset
NJ 08873
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

15) **Elise M. SIEGEL,**
242 New Brunswick Street
Apt. 2, Jersey City, NJ 07302
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

16) **Craig R. GIBEAU,**
66 Palmer Street,
Arlington, MA 02474
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-008866- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 16:59:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 475

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

[redacted]BO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,735
: ENERO 27 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20235471	27/01/2009	4,915,000.00

***** C O N C E P T O *****

[redacted] RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-008866- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 16:59:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 475

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 7,782
FECHA : ENERO 30 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105276253	30/01/2009	2,392,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
46	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	1,150,000.00
		TOTAL : $	1,150,000.00

SON: UN MILLON CIENTO CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

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

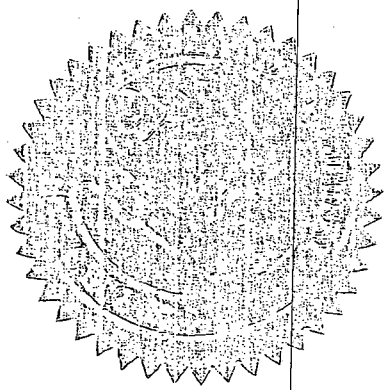
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003

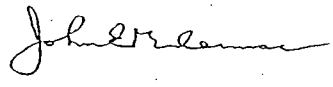
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

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

9

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

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. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha: August 7, 2003

City,Country/Ciudad,Pais: 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

10

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.SA. 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.

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):

BLIC (Signature):

Marguerite La Corte

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/005268 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/014958

(22) International Filing Date: 27 June 2007 (27.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/817,753 30 June 2006 (30.06.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **MA, Yao** [CN/US]; 31 Beacon Street, Westwood, MA 02090 (US). **LAHUE, Brian, R.** [US/US]; 1 Jessica J. Drive, Millbury, MA 01527 (US). **SHIPPS, JR., Gerald, W.** [US/US]; 5 Daniel Drive, Stoneham, MA 02180 (US). **WANG, Yaolin** [US/US]; 217 West Sherman Avenue, Edison, NJ 08820 (US). **BOGEN, Stephane, L.** [FR/US]; 13 Dahlia Road, Somerset, New Jersey 08873 (US). **VOSS, Matthew. E.** [US/US]; 181 Hoags Corner Road, Nassau, NY 12123 (US). **NAIR, Latha, G.** [IN/US]; 560 Darwin Boulevard, Edison, NJ 08820 (US). **TIAN, Yuan** [CN/US]; 283 Winchester Street, Newton, MA 02461 (US). **DOLL, Ronald, J.** [US/US]; 8 Concord Lane, Convent Station, NJ 07960 (US). **GUO, Zhuyan** [CN/US]; 6 Shirewood, Scotch Plains, NJ 07076 (US). **STRICKLAND, Corey, O.** [US/US]; 825 Newmans Lane, Martinsville, NJ 08836 (US). **ZHANG, Rumin** [US/US]; 4 Devon Road, Edison, NJ 08820 (US). **MCCOY, Mark, A.** [US/US]; 8 Larch Road, Acton, MA 01720 (US). **PAN, Weidong** [US/US]; 6 Leahy Court, Somerset, NJ 08873 (US). **SIEGEL, Elise, M.** [US/US]; 242 New Brunswick Street, Apt. 2, Jersey City, NJ 07302 (US). **GIBEAU, Craig, R.** [US/US]; 66 Palmer Street, Arlington, MA 02474 (US).

(74) Agent: **FARQUHARSON-TORRES, Serena, I.**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-6-1 1990, Kenilworth, NJ 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, MT, 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).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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: SUBSTITUTED PIPERIDINES THAT INCREASE P53 ACTIVITY AND THE USES THEREOF

(57) Abstract: In its many embodiments, the present invention discloses novel compounds, as inhibitors of HDM2 protein, methods for preparing such compounds, pharmaceutical compositions including one or more such compounds, methods of treatment, prevention, inhibition, of one or more diseases associated with the HDM2 protein or P53 using such compounds or pharmaceutical compositions.

WO 2008/005268 A1

12

SUBSTITUTED PIPERIDINES THAT INCREASE P53 ACTIVITY AND THE USES THEREOF

Field of the Invention

The present invention relates to novel compounds useful as Human Double Minute 2 protein inhibitors, regulators or modulators, pharmaceutical compositions containing the compounds and methods of treatment using the compounds and compositions to treat diseases such as, for example, cancer, diseases involving abnormal cell proliferation, and diseases caused by inadequate P53 levels.

Background of the Invention

The tumor suppressor protein P53 plays a central role in maintaining the integrity of the genome in a cell by regulating the expression of a diverse array of genes responsible for DNA repair, cell cycle and growth arrest, and apoptosis [May *et al.*, Oncogene 18 (53) (1999) p. 7621-7636; Oren, Cell Death Differ. 10 (4) (2003) p. 431-442 , Hall and Peters, Adv. Cancer Res., 68: (1996) p. 67-108; Hainaut et al., Nucleic Acid Res., 25: (1997) p.151-157; Sherr, Cancer Res., 60: (2000) p. 3689-95]. In response to oncogenic stress signals, the cell triggers the P53 transcription factor to activate genes implicated in the regulation cell cycle, which thereby initiates either apoptosis or cell cycle arrest. Apoptosis facilitates the elimination of damaged cells from the organism, while cell cycle arrest enables damaged cells to repair genetic damage [reviewed in Ko et al., Genes & Devel. 10: (1996) p.1054-1072; Levine, Cell 88: (1997) p. 323-331]. The loss of the safeguard functions of P53 predisposes damaged cells to progress to a cancerous state. Inactivating P53 in mice consistently leads to an unusually high rate of tumors [Donehower et al., Nature, 356: (1992) p. 215-221].

The P53 transcription factor promotes the expression of a number of cell cycle regulatory genes, including its own negative regulator, the gene encoding the Mouse Double Minute 2 (Mdm2) protein [Chene, Nature Reviews Cancer 3: (2003) p. 102-109; Momand, Gene 242 (1-2): (2000) p. 15-29; Zheleva et al. Mini. Rev. Med. Chem. 3 (3): (2003) p. 257-270]. The Mdm2 protein (designated HDM2 in humans) acts to

down-regulate P53 activity in an auto-regulatory manner [Wu et al, Genes Dev., 7: (1993) p. 1126-1132; Bairak et al., EMBO J, 12: (1993) p. 461-468]. In the absence of oncogenic stress signals, i.e., under normal cellular conditions, the Mdm2 protein serves to maintain P53 activity at low levels [Wu et al, Genes Dev., 7: (1993) p.1126-1132; Barak et al., EMBO J, 12: (1993) p. 461-468]. However, in response to cellular DNA damage or under cellular stress, P53 activity increases helping to prevent the propagation of permanently damaged clones of cells by induction of cell cycle and growth arrest or apoptosis.

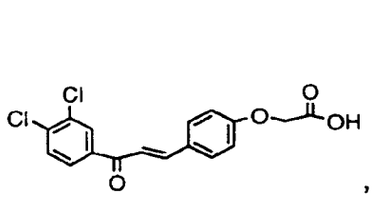
The regulation of P53 function relies on an appropriate balance between the two components of this P53-Mdm2 auto-regulatory system. Indeed, this balance appears to be essential for cell survival. There are at least three ways that Mdm2 acts to down-regulate P53 activity. First, Mdm2 can bind to the N-terminal transcriptional activation domain of P53 to block expression of P53-responsive genes [Kussie et al., Science, 274: (1996) p. 948-953; Oliner et al., Nature, 362: (1993) p. 857-860; Momand et al, Cell, 69: (1992) p. 1237-1245]. Second, Mdm2 shuttles P53 from the nucleus to the cytoplasm to facilitate the proteolytic degradation of P53 [Roth et al, EMBO J, 17: (1998) p. 554-564; Freedman et al., Mol Cell Biol, 18: (1998) p. 7288-7293; Tao and Levine, Proc. Natl. Acad. Sci. 96: (1999) p. 3077-3080]. Finally, Mdm2 possesses an intrinsic E3 ligase activity for conjugating ubiquitin to P53 for degradation within the ubiquitin-dependent 26S proteosome pathway [Honda et al., FEBS Lett, 420: (1997) p. 25-27; Yasuda, Oncogene 19: (2000) p. 1473-1476]. Thus, Mdm2 impedes the ability of the P53 transcription factor to promote the expression of its target genes by binding P53 in the nucleus. Attenuating the P53-Mdm2 auto-regulatory system can have a critical effect on cell homeostasis. Consistently, a correlation between the overexpression of Mdm2 and tumor formation has been reported [Chene, Nature 3: (2003) p. 102-109]. Functional inactivation of wild type P53 is found in many types of human tumors. Restoring the function of P53 in tumor cells by anti-MDM2 therapy would result in slowing the tumor proliferation and instead stimulate apoptosis. Not surprisingly then, there is currently a substantial effort being made to identify new anticancer agents that hinder the ability of HDM2 to interact with P53 [Chene, Nature 3: (2003) p. 102-109]. Antibodies, peptides, and antisense oligonucleotides have been demonstrated to destroy the P53 –Mdm2 interaction, which would release P53 from the negative control of Mdm2, leading to activation of

the P53 pathway allowing the normal signals of growth arrest and/or apoptosis to function, which offers a potential therapeutic approach to treating cancer and other diseases characterized by abnormal cell proliferation. [See, e.g., Blaydes et al., Oncogene 14: (1997) p. 1859-1868; Bottger et al., Oncogene 13 (10): (1996) p. 2141-2147].

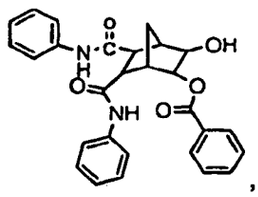
U.S. Pub. No. 2005/0037383 A1 describes modified soluble HDM2 protein, nucleic acids that code for this HDM2 protein, the crystals of this protein that are suitable for X-ray crystallization analysis, the use of the proteins and crystals to identify, select, or design compounds that may be used as anticancer agents, and some of the compounds themselves that bind to modified HDM2. (Schering-Plough Corp.).

Small molecules, said to antagonize the P53-Mdm2 interaction, have been described. WO 00/15657 (Zeneca Limited) describes piprizine-4-phenyl derivatives as inhibitors of the interaction between Mdm2 and P53. Grasberger et al. (J. Med. Chem., 48 (2005) p. 909-912) (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L. C.) describes discovery and cocrystal structure of benzodiazepinedione as HDM2 antagonists that activate P53 in cells. Galatin et al. (J. Med. Chem. 47 (2004) p. 4163-4165) describes a nonpeptidic sulfonamide inhibitor of the P53-Mdm2 interaction and activator of P53 dependent transcription in mdm2-overexpressing cells.

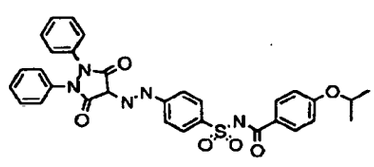
Vassilev (J. Med. Chem. (Perspective) Vol. 48 No. 14, (2005) p. 1-8) (Hoffmann-LaRoche Inc.) describes several small molecule P53 activators as an application in oncology, including the following formulas:

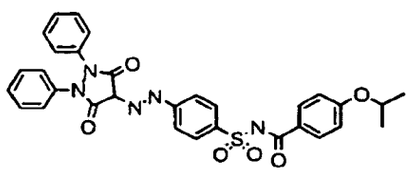


,

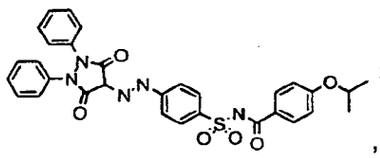
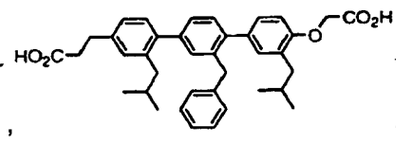
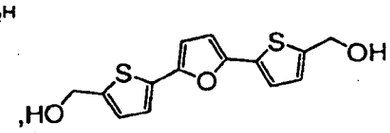
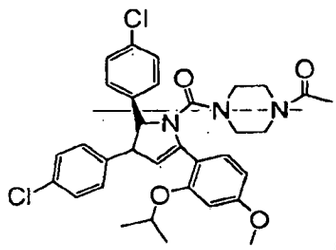
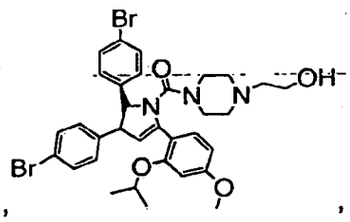
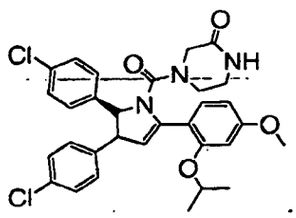


,



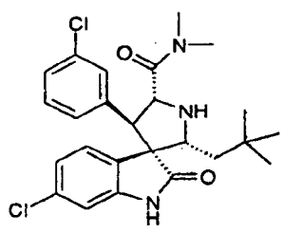
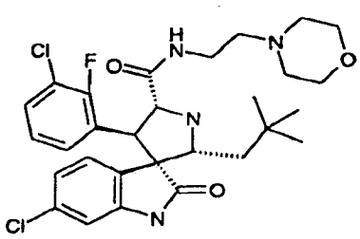


,

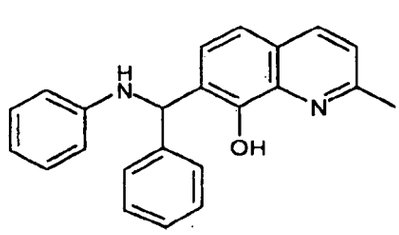







The first four compounds listed above were also described in Totouhi et al. (Current Topics in Medicinal Chemistry Vol. 3, No. 2 (2005) p. 159-166, at 161) (Hoffmann La Roche Inc.). The last three compounds listed above were also described in Vassilev et al. (Science Vol. 303 (2004): p. 844-848) (Hoffmann La Roche Inc.) and their implications on leukemia activity were investigated in Kojima et al. (Blood, , Vol. 108 No. 9 (Nov. 2005) p. 3150-3159).

Ding et. al. (J. Am. Chem. Soc. Vol. 127 (2005): 10130-10131) and (J. Med. Chem. Vol. 49 (2006): 3432-3435) describes several spiro-oxindole compounds as Mdm2-P53 inhibitors.

Lu, et. al. (J. Med. Chem. Vol. 49 (2006): 3759-3762) described 7-[anilino(phenyl)methyl]-2-methyl-8-quinolinol as a small molecule inhibitor of MDM2-P53 interaction.



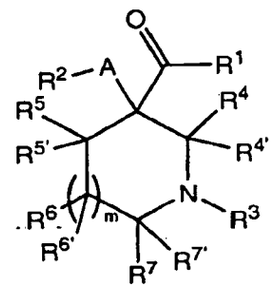
Chène (Molecular Cancer Research Vol. 2: (January 2006) p. 20-28) describes inhibition of the P53 –Mdm2 interaction by targeting the protein-protein interface. U.S. Pub. No. 2004/0259867 A1 and 2004/0259884 A1 describes Cis-imidazoles (Hoffmann La Roche Inc.) and WO2005/110996A1 and WO 03/051359 describes Cis-Imidazolines (Hoffmann La Roche Inc.) as compounds that inhibit the interaction of Mdm2-with-P53-like-peptides-resulting-in-antiproliferation.—WO-2004/080460 A1 describes substituted piperidine compounds as Mdm2-P53 inhibitors for treating cancer (Hoffmann La Roche Inc.). EP 0947494 A1 describes phenoxy acetic acid derivatives and phenoxy methyltetrazole that act as antagonists of Mdm2 and interfere with the protein-protein interaction between Mdm2 and P53, which results in anti-tumor properties (Hoffmann La Roche Inc.). Duncan et al., J. Am. Chem. Soc. 123 (4): (2001) p. 554-560 describes a p-53-Mdm2 antagonist, chlorofusin, from a Fusarium Sp.. Stoll et al., Biochemistry 40 (2) (2001) p. 336-344 describes chalcone derivatives that antagonize interactions between the human oncoprotein Mdm2 and P53.

There is a need for effective inhibitors of the HDM2 or MDM2 protein in order to treat or prevent cancer, other disease states associated with cell proliferation, diseases associated with HDM2, or diseases caused by inadequate P53 activity. The present application discloses compounds that have potency in inhibiting or antagonizing the HDM2-P53 and Mdm2-P53 interaction and/or activating P53 proteins in cells. The HDM2-P53 and Mdm2-P53 inhibitory activity of such compounds have not been disclosed previously.

Summary of the Invention

In its many embodiments, the present invention provides novel compounds having HDM2 or MDM2 antagonist activity, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions comprising one or more of such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more of such compounds, methods of treatment or prevention of one or more diseases associated with HDM2, MDM2, P-53, or P-53 peptides by administering such compounds or pharmaceutical compositions.

In one aspect, compounds of the present invention have the general structure shown in Formula I:



Formula I

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

R^1 is heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl wherein each of said heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl contains independently 1-3 heteroatoms on the ring and further wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl, or heteroaryl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula I and still further, wherein each of said heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl can be unsubstituted or independently substituted with at least one moiety, which may be the same or different, selected from the group Z;

or

R^1 is heteroalkyl or heteroalkenyl wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl contains 1-3 heteroatoms and further wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula I and still further, wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl can be unsubstituted or independently substituted with at least one moiety, which may be the same or different, selected from the group Z;

wherein each Z, which can be the same or different, is independently selected from the group consisting of H, $-OR^9$, $-alkylNR^{10}R^{11}$, $-alkenylNR^{10}R^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}COR^9$, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, cyano, halogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, trihaloheteroalkyl, dihaloheteroalkyl, monohaloheteroalkyl, trihaloheteroalkenyl, dihaloheteroalkenyl, monohaloheteroalkenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl,

heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heterocyclenyl, heterocyclenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, O-arylalkyl, O-arylalkenyl, -O-heteroaryl, -O-heteroarylalkyl, -O-heteroarylalkenyl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclenylalkyl, -O-heterocyclenylalkenyl, -O-heterocyclyl, -O-heterocyclylalkyl, -O-heterocyclylalkenyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-cycloalkylalkenyl, -O-cyclenyl, -O-cyclenylalkyl, -O-cyclenylalkenyl, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-arylalkyl, -S-arylalkenyl, -S-heteroaryl, -S-heteroarylalkyl, -S-heteroarylalkenyl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclenylalkyl, -S-heterocyclenylalkenyl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclylalkyl, -S-heterocyclylalkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkylalkyl, -S-cycloalkylalkenyl, -S-cyclenyl, -S-cyclenylalkyl, -S-cyclenylalkenyl, -alkyl-SH, , -NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkenyl, -NR^{10}-alkynyl, -NR^{10}-heteroalkyl, -NR^{10}-heteroalkenyl, -NR^{10}-aryl, -NR^{10}-arylalkyl, -NR^{10}-arylalkenyl, -NR^{10}-heteroaryl, -NR^{10}-heteroarylalkyl, -NR^{10}-heteroarylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclenyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclyl, -NR^{10}-heterocyclylalkyl, -NR^{10}-heterocyclylalkenyl, -NR^{10}-cycloalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkenyl, -NR^{10}-cyclenyl, -NR^{10}-cyclenylalkyl, -NR^{10}-cyclenylalkenyl, -CO-alkyl, -CO-alkenyl, -CO-alkynyl, -CO-heteroalkyl, -CO-heteroalkenyl, -CO-aryl, -CO-arylalkyl, -CO-arylalkenyl, -CO-heteroaryl, -CO-heteroarylalkyl, -CO-heteroarylalkenyl, -CO-heterocyclenyl, -CO-heterocyclenylalkyl, -CO-heterocyclenylalkenyl, -CO-heterocyclyl, -CO-heterocyclylalkyl, -CO-heterocyclylalkenyl, -CO-cycloalkyl, -CO-cycloalkylalkyl, -CO-cycloalkylalkenyl, -CO-cyclenyl, -CO-cyclenylalkyl, -CO-cyclenylalkenyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-alkenyl, -SO_2-alkynyl, -SO_2-heteroalkyl, -SO_2-heteroalkenyl, -SO_2-aryl, -SO_2-arylalkyl, -SO_2-arylalkenyl, -SO_2-heteroaryl, -SO_2-heteroarylalkyl, -SO_2-heteroarylalkenyl, -SO_2-heterocyclenyl, -SO_2-heterocyclenylalkyl, -SO_2-heterocyclenylalkenyl, -SO_2-heterocyclyl, -SO_2-heterocyclylalkyl, -SO_2-heterocyclylalkenyl, -SO_2-cycloalkyl, -SO_2-cycloalkylalkyl, -SO_2-cycloalkylalkenyl, -SO_2-cyclenyl, -SO_2-cyclenylalkyl, -SO_2-cyclenylalkenyl, spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl,

spirocycloalkyl, spirocyclenyl, spiroaryl, wherein each of said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heterocyclenyl, heterocyclenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, O-arylalkyl, O-arylalkenyl, -O-heteroaryl, -O-heteroarylalkyl, -O-heteroarylalkenyl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclenylalkyl, -O-heterocyclenylalkenyl, -O-heterocyclyl, -O-heterocyclylalkyl, -O-heterocyclylalkenyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-cycloalkylalkenyl, -O-cyclenyl, -O-cyclenylalkyl, -O-cyclenylalkenyl, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-arylalkyl, -S-arylalkenyl, -S-heteroaryl, -S-heteroarylalkyl, -S-heteroarylalkenyl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclenylalkyl, -S-heterocyclenylalkenyl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclylalkyl, -S-heterocyclylalkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkylalkyl, -S-cycloalkylalkenyl, -S-cyclenyl, -S-cyclenylalkyl, -S-cyclenylalkenyl, -alkyl-SH, -NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkenyl, -NR^{10}-alkynyl, -NR^{10}-heteroalkyl, -NR^{10}-heteroalkenyl, -NR^{10}-aryl, -NR^{10}-arylalkyl, -NR^{10}-arylalkenyl, -NR^{10}-heteroaryl, -NR^{10}-heteroarylalkyl, -NR^{10}-heteroarylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclenyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclyl, -NR^{10}-heterocyclylalkyl, -NR^{10}-heterocyclylalkenyl, -NR^{10}-cycloalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkenyl, -NR^{10}-cyclenyl, -NR^{10}-cyclenylalkyl, -NR^{10}-cyclenylalkenyl, -CO-alkyl, -CO-alkenyl, -CO-alkynyl, -CO-heteroalkyl, -CO-heteroalkenyl, -CO-aryl, -CO-arylalkyl, -CO-arylalkenyl, -CO-heteroaryl, -CO-heteroarylalkyl, -CO-heteroarylalkenyl, -CO-heterocyclenyl, -CO-heterocyclenylalkyl, -CO-heterocyclenylalkenyl, -CO-heterocyclyl, -CO-heterocyclylalkyl, -CO-heterocyclylalkenyl, -CO-cycloalkyl, -CO-cycloalkylalkyl, -CO-cycloalkylalkenyl, -CO-cyclenyl, -CO-cyclenylalkyl, -CO-cyclenylalkenyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-alkenyl, -SO_2-alkynyl, -SO_2-heteroalkyl, -SO_2-heteroalkenyl, -SO_2-aryl, -SO_2-arylalkyl, -SO_2-arylalkenyl, -SO_2-heteroaryl, -SO_2-heteroarylalkyl, -SO_2-heteroarylalkenyl, -SO_2-heterocyclenyl, -SO_2-heterocyclenylalkyl, -SO_2-heterocyclenylalkenyl, -SO_2-heterocyclyl, -SO_2-heterocyclylalkyl, -SO_2-heterocyclylalkenyl, -SO_2-cycloalkyl, -SO_2-

cycloalkylalkyl, -SO_2-cycloalkylalkenyl, -SO_2-cyclenyl, -SO_2-cyclenylalkyl, -SO_2-cyclenylalkenyl, spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, spirocyclenyl, spiroaryl, can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which may be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halogen, -CN, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, hydroxyl, carboxyl, -CO_2-alkyl, -CO-NR^8R^9, -NR^8COR^9, -$NR^8SO_2R^9$, -$NR^8CONR^8R^9$, -$NR^8CO_2R^9$, -OR^9, -SR^9, -SO_2R^9, -COR^9, -alkylNR^8R^9, -alkenylNR^8R^9, -NR^8R^9, -heteroalkyl, heteroalkenyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, -trihaloheteroalkyl, dihaloheteroalkyl, monohaloheteroalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, -S-alkyl-S-alkyl, -S-alkyl-O-alkyl, -O-alkyl-S-alkyl, -S-alkyl-(S-alkyl)$_b$-S-alkyl, -S-alkyl-(O-alkyl)$_b$-S-alkyl, -O-alkyl-(S-alkyl)$_b$-O-alkyl, -S-alkyl-(S-alkyl)$_b$-O-alkyl, -O-alkyl-(S-alkyl)$_b$-S-alkyl, -S-alkyl-(S-alkyl-O-alkyl)$_b$-S-alkyl, -O-alkyl-(S-alkyl-O-alkyl)$_b$-O-alkyl, SH-alkoxyalkoxyl, -S-alkyl-S-alkyl-SH, -S-alkyl-(S-alkyl)$_b$-SH, -O-alkyl-S-alkyl-SH, -O-alkyl-(S-alkyl)$_b$-SH, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, -O-alkyl-NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkyl-O-alkyl, and -NR^{10}-alkyl-NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkyl-S-alkyl, -S-alkyl-NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkyl-(NR^{10}-alkyl)$_b$-NR^{10}-alkyl,

further wherein, R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, -NH_2, -N(alkyl)$_2$, -N(alkenyl)$_2$, -NHalkyl, -NHalkenyl, -NH-alkyl-O-alkyl, -NH-alkenyl-O-alkyl, -alkyl-S-alkyl, -alkyl-O-alkyl, -alkenyl-O-alkenyl, -alkyl-O-alkenyl, -alkenyl-S-alkyl, -alkenyl-S-alkenyl, trifluroalkyl, difluroalkyl, monofluroalkyl, alkoxy, -S-alkyl, -alkyl-S-alkyl, alkoxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, -alkylN(alkyl)$_2$, -alkylNHalkyl, -alkyl-NH_2, -alkenyl-N(alkyl)$_2$, -alkyl-N(alkenyl)$_2$, -alkyl-Nalkyl(alkenyl), -alkenyl-NH_2, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, -alkyl-SH, -alkenyl-SH, -alkylCO_2H, -alkylCO_2alkyl, -alkylCONHalkyl, -alkyl$CONH_2$, -

alkylCON(alkyl)$_2$, -alkylCON(alkenyl)$_2$, wherein each of said cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkyl, heteroalkenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of alkyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkoxy, -S-alkyl-S-alkyl, hydroxyalkyl, -alkylSH, hydroxyalkenyl, -alkyl-NH_2, -alkyl-N(alkyl)$_2$, and -alkylNHalkyl,

b is 0-3;

R^{10} and R^{11}, which can be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, alkoxyalkyl, alkenoxyalkyl, alkynoxyalkyl, cycloalkoxyalkyl, cycloalkenoxyalkyl, aryloxyalkyl, heterocycloalkoxyalkyl, heterocycloalkenoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, cyclenylalkoxyalkyl, arylalkoxyalkyl, heterocyclylalkoxyalkyl, heterocyclenylalkoxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, -alkyl-S-alkyl, -alkyl-S-alkenyl, -alkyl-S-alkynyl, -alkyl-S-cycloalkyl, -alkyl-S-cyclenyl, -alkyl-S-aryl, -alkyl-S-heterocyclyl, -alkyl-S-heterocyclenyl, -alkyl-S-heteroaryl, -alkyl-S-cycloalkylalkyl, -alkyl-S-cyclenylalkyl, -alkyl-S-arylalkyl, -alkyl-S-heterocyclylalkyl, -alkyl-S-heterocyclenylalkyl, -alkyl-S-heteroarylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, -alkyl-SH, -alkenyl-SH, -alkylNH_2, -alkenylNH_2, -COR^9, -CO_2alkyl, -CO_2alkenyl,-alkylN(alkoxy)$_2$, -alkylNHalkoxy, -CONHSO_2alkyl, -CONHSO_2alkenyl, -CONalkylSO_2alkyl, -CONHalkyl, -CONHalkenyl, -alkylCO_2alkyl, -alkylCONHalkyl, -alkylCONH_2, -alkylCON(alkyl)$_2$, -alkylCON(alkenyl)$_2$, -alkylCO_2H, -alkylN(alkyl)$_2$, -alkylNHalkyl, -alkyl-NH_2, -alkenyl-N(alkyl)$_2$, -alkyl-N(alkenyl)$_2$, -alkyl-Nalkyl(alkenyl), -alkenyl-NH_2,

wherein each of said cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkoxyalkyl, cycloalkenoxyalkyl, aryloxyalkyl, heterocycloalkoxyalkyl, heterocycloalkenoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, cyclenylalkoxyalkyl, arylalkoxyalkyl, heterocyclylalkoxyalkyl, heterocyclenylalkoxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which may be the same or different, each moiety being independently selected from the group

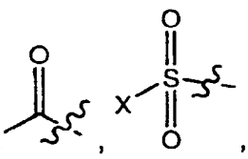
consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, -CN, hydroxyl, -SH, $-NH_2$, $-N(alkyl)_2$, $-N(alkenyl)_2$, $-N(alkoxyalkyl)_2$, trifluroalkyl, difluroalkyl, monofluroalkyl, alkoxy, -S-alkyl, halogen, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, -alkylSH, $-COR^9$, $-SO_2R^9$, heteroalkyl, alkoxyalkoxy, -S-alkyl-S-alkyl, $-alkylNH_2$, $-alkyl-N(alkyl)_2$, and -alkylNHalkyl,

further wherein, in any $-NR^{10}R^{11}$ in Formula I, said R^{10} and R^{11} can optionally be joined together with the N of said $-NR^{10}R^{11}$ to form a cyclic ring;

A is O, CR^8R^9, S, SO_2, NR^{10}, or CO;

m is 0-2;

R^2 is aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl wherein each of said aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which may be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkenoxy, aryloxy, cyclenyloxy, cycloalkyloxy, heteroaryloxy, heterocyclenyloxy, heterocyclyloxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cycloalkyl, heterocyclyl, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cyclenyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclenyl, -S-heteroaryl, -S-trifluroalkyl, -S-difluroalkyl, -S-monofluroalkyl, S-trifluroalkenyl, -S-difluroalkenyl, -S-monofluroalkenyl cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

R^3 is  , -O-X, $-NR^{10}$-X, -S-X, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl, wherein X is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, cyclenylalkyl, heterocyclenylalkyl, alkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, alkenyl, or alkynyl,

further wherein, each of said X, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties,

which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkenoxy, aryloxy, cyclenyloxy, cycloalkyloxy, heteroaryloxy, heterocyclenyloxy, heterocyclyloxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy, monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, $CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cycloalkyl, heterocyclyl, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cyclenyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclenyl, -S-heteroaryl, -S-trifluroalkyl, -S-difluroalkyl, -S-monofluroalkyl, cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

R^4 or $R^{4'}$, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, $-alkylCO_2R^9$, $alkylOCOR^9$, $-alkylNR^{10}COR^9$, hydroxyalkenyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, aminoalkyl, aminoalkenyl, $alkylNR^{10}R^{11}$, $alkenylNR^{10}R^{11}$, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, cycloalkylalkynyl, cyclenylalkynyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, heterocylenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, and heteroarylalkenyl, wherein each of said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, $-alkylCO_2R^9$, $alkylOCOR^9$, $-alkylNR^{10}COR^9$, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, aminoalkyl, aminoalkenyl, $alkylNR^{10}R^{11}$, $alkenylNR^{10}R^{11}$, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, cycloalkylalkynyl, cyclenylalkynyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, heterocylenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, and heteroarylalkenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkenoxy, aryloxy, cyclenyloxy, cycloalkyloxy, heteroaryloxy, heterocyclenyloxy, heterocyclyloxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cycloalkyl, heterocyclyl, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cyclenyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclenyl, -S-heteroaryl, -S-

trifluroalkyl, -S-difluroalkyl, -S-monofluroalkyl, cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

or

wherein R^4 and $R^{4'}$ or R^5 and $R^{5'}$ or R^6 and $R^{6'}$ or R^7 and $R^{7'}$, together with the carbon to which each is attached, independently form a spirocyclic group, wherein said spirocyclic group can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cycloalkyl, heterocyclyl, $-NR^{10}R^{11}$, alkylthio, trifluroalkylthio, difluroalkylthio, monofluroalkylthio, cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

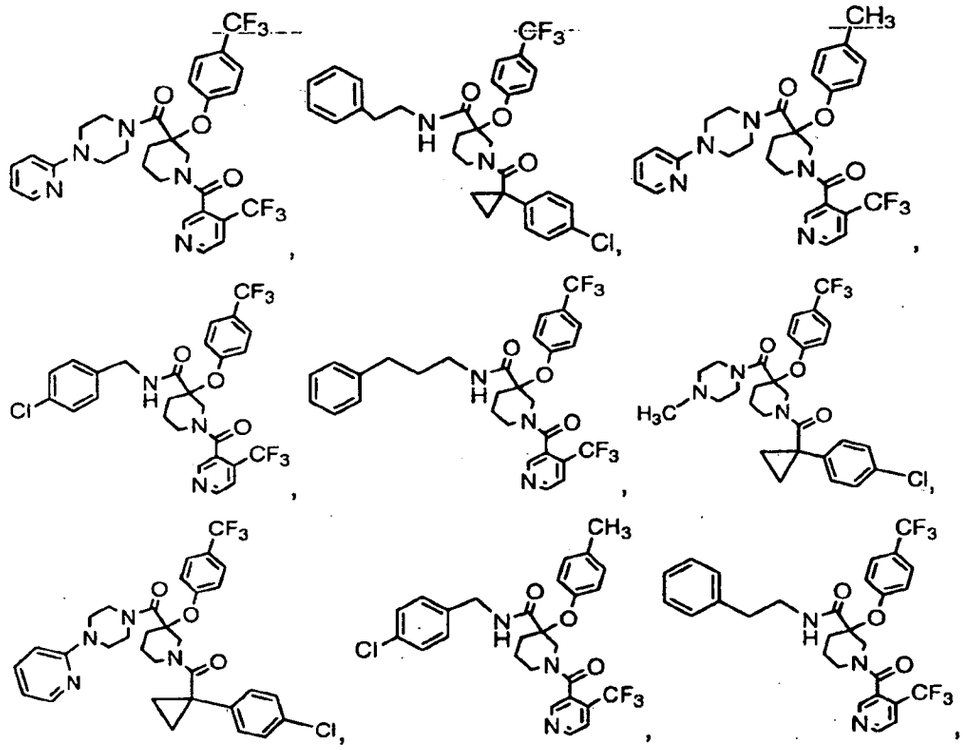
R^4 and R^1 together with the atoms to which each is attached, can cyclicize to form, together with the parent ring, a fused heterocyclyl or fused heterocyclenyl, wherein each of said fused heterocyclyl or fused heterocyclenyl can be unsubstituted or independently substituted with one or more moieties, each moiety being independently selected from the group Z;

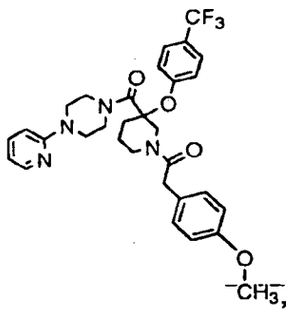
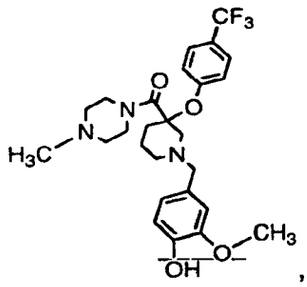
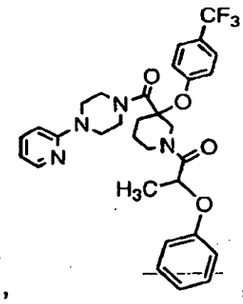
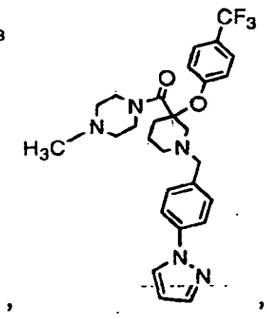
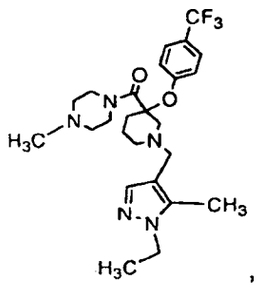
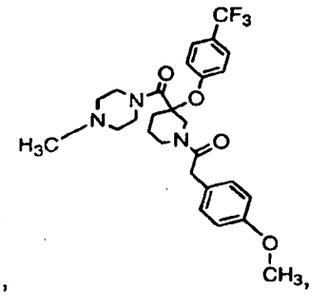
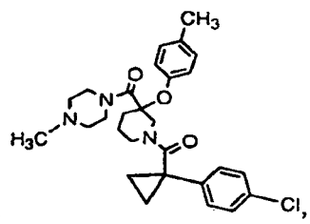
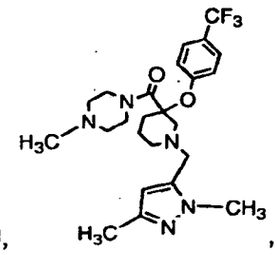
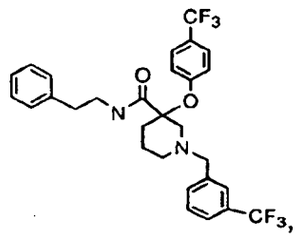
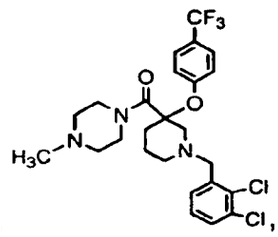
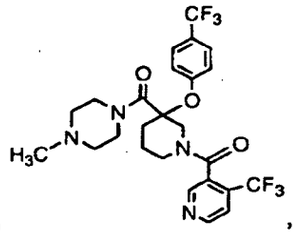
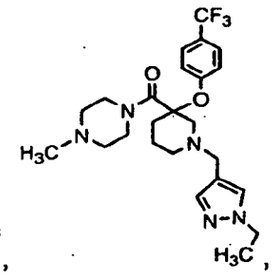
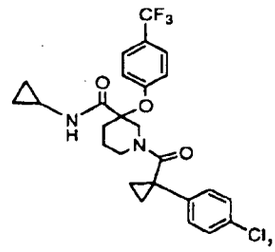
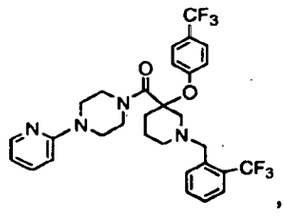
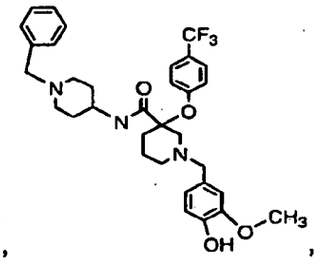
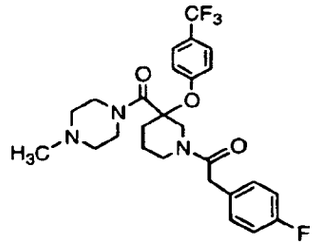
R^5, $R^{5'}$, R^7 or $R^{7'}$, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, -S-alkyl, heteroalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkyl$NR^{10}R^{11}$, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, heterocyclylalkyl, or heterocyclenylalkyl, wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, hydroxyl, -SH, -NH2, halogen, trifluroalkyl, difluroalkyl, and monofluroalkyl;

R^6 or $R^{6'}$, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkoxyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, and monohaloalky;

R^6 and R^7 or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 together with the carbon to which each is attached, can independently cyclicize to form a fused cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl together with the parent ring;

provided that the following compounds, which are identified as Group A Compounds herein, are excluded from Formula I:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, and


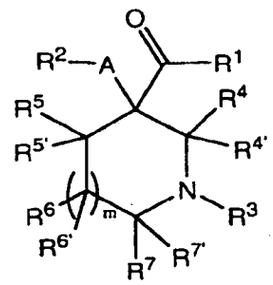
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof.

The compounds of Formula I can be useful as HDM2 or MDM2 inhibitors and can be useful in the treatment and prevention of proliferative diseases.

Detailed description of the invention

In an embodiment, the present invention provides compounds illustrated as Formula (I), excluding Group A compounds, as described above, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters, or prodrugs thereof, wherein the various moieties are as described above.

In another embodiment, compounds of the present invention have the general structure shown the Formula II:



Formula II

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

R^1 is heterocyclyl or heterocyclenyl wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl contains independently 1-3 heteroatoms on the ring and further wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula II and still further, wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl can be unsubstituted or independently substituted with at least one Z;

or

R^1 is heteroalkyl or heteroalkenyl wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl contains 1-3 heteroatoms and further wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula II and still further, wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl can be unsubstituted or independently substituted with at least one Z;

wherein each Z, which can be the same or different, is independently selected from the group consisting of H, amide, amine, ester, cyano, halogen, carboxyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl,

-O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkenyl, alkylthio, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkenyl, -NH-alkyl, -NH-alkenyl, -NH-alkynyl, -NH-heteroalkyl, -NH-heteroalkenyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heterocyclenyl, -NH-heterocyclyl, -NH-cycloalkyl, -NH-cycloalkenyl, spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, spirocyclenyl, spiroaryl,

wherein each of said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkenyl, alkylthio, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkenyl, -NH-alkyl, -NH-alkenyl, -NH-alkynyl, -NH-heteroalkyl, -NH-heteroalkenyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heterocyclenyl, -NH-heterocyclyl, -NH-cycloalkyl, -NH-cycloalkenyl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, or spirocyclenyl,

can be unsubstituted or substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, ether, thioether, hydroxyl, carboxyl, ester, amide, amine, -heteroalkyl, -heteroalkyltrihaloalkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, -CN, hydroxyalkyl sulfonamide, urea, carbamate, $-NCO_2$alkenyl, $-NCO_2$alkyl, $-NCO_2$alkynyl, $-NH-SO_2CH_2CF_3$, $-NH-SO_2CH_3$, alkoxyalkoxy, alkylthioalkylthio, alkoxyalkylthio, alkylthioalkoxy,

-O-alkyl-NH-alkyl, -NH-alkyl-O-alkyl, and -NH-alkyl-NH-alkyl;

A is O, CH_2, S, SO_2, NH, or CO;

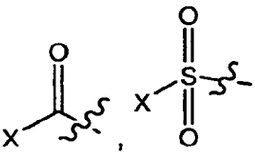
m is 0-2;

R^2 is aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl wherein each of said aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, each moiety being independently selected from the group consisting of hydrogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloheteroalkyl, dihaloheteroalkyl, haloheteroalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, trihaloheteroalkenyl,

99

dihaloheteroalkenyl, haloheteroalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, heteroalkyl, carboxyl, amide, amine, ester, alkenyl, heteroalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, -NH-alkyl, alkylthio, cycloalkenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

R^3 is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkenylalkyl,



heterocyclenylalkyl, , -O-X, or -N-X wherein X is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkenylalkyl, heterocyclenylalkyl, alkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, alkenyl, or alkynyl,

wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkenylalkyl, heterocyclenylalkyl and X can be unsubstituted or substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of hydrogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, carboxyl, amide, amine, ester, heteroalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, -NH-alkyl, alkylthio, -NH-alkenyl, -SH-alkenyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, alkynyl, or heteroakynyl;

R^4 or $R^{4'}$, which may be the same or different, are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, -alkylalkylester, ether, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, amine, hydroxyl, carboxyl, CN, ester, or amide,

wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, -alkylalkylester, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, or heteroaryl can be unsubstituted or independently substituted with one or more moieties, each moiety being independently selected from the group consisting

of hydrogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, carboxyl, amide, amine, ester, heteroalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, -NH-alkyl, alkylthio, -NH-alkenyl, -SH-alkenyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, alkynyl, or heteroakynyl;

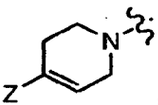
or

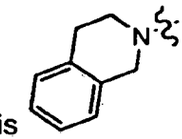
R^4 and $R^{4'}$ together with the carbon to which it is attached, can cyclicize to form a spirocyclic, spiroheterocyclic, spirocyclenyl, or spiroheterocyclenyl;

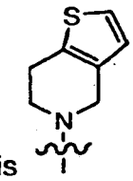
R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, R^7, or $R^{7'}$ are each independently H;

provided that the compounds identified as Group A Compounds herein, are excluded from Formula II:

In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is heterocyclenyl, wherein said heterocyclenyl is unsubstituted or substituted with aryl.

In another embodiment, in Formula I, R^1 is  , wherein Z is phenyl.

In another embodiment, in Formula I, R^1 is  .

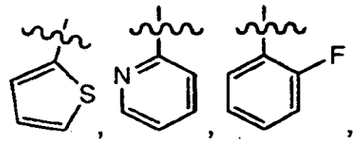
In another embodiment, in Formula I, R^1 is  .

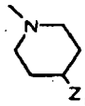
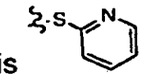
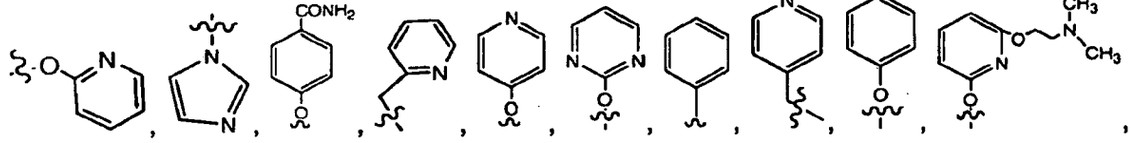
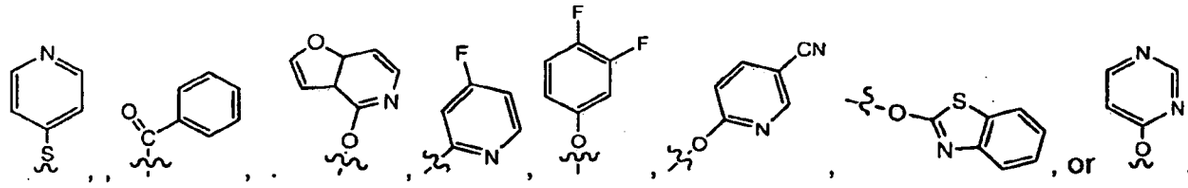
In another embodiment, in Formula I, R^1 is  , wherein Z is –O-phenyl.

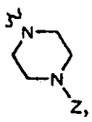
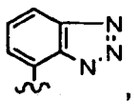
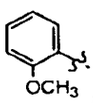
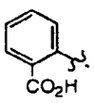
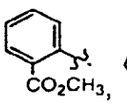
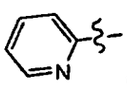
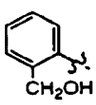
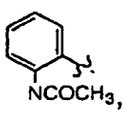
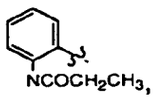
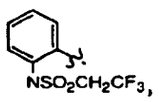
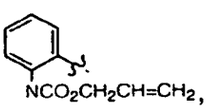
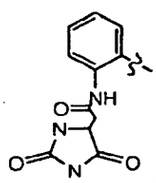
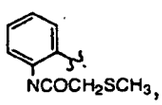
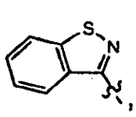
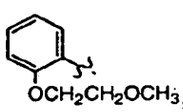
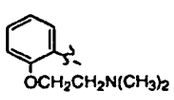
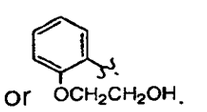
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is heterocyclyl substituted with Z, wherein Z is phenyl, further wherein said phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which may be the same or different, independently selected from the group consisting of halogen, –S-heteroraryl, heterocyclyl, -O-heterocyclyl, alkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxyl, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, heterocyclylalkyl, -NHCONHalkylCOOalkyl, -O-alkylCONR^{8}R^9, -O-alkylNR^{8}R^9, -O-alkylCONSO$_2$R^9, -NCOalkylcarboxyl, -CONHalkyl-O-alkyl, -O-heterocyclylalkyl,

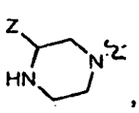
wherein said heterocyclylalkyl is unsubstituted or substituted with hydroxyalkyl, and still further wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, and cycloalkyl, b is 1.

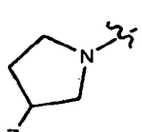
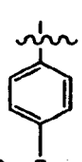
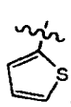
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is piperazinyl, piperidinyl, or pyrrolidinyl substituted with Z, wherein Z is phenyl, wherein said phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which may be the same or different, independently selected from the group consisting of halogen, –S-heteroraryl, heterocyclyl, -O-heterocyclyl, alkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxyl, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, heterocyclylalkyl, -NHCONHalkylCOOalkyl, -O-alkylCONR^{8}R^9, -O-alkylNR^{8}R^9, -O-alkylCONSO$_2$R^9, -NCOalkylcarboxyl, -CONHalkyl-O-alkyl, -O-heterocyclylalkyl, wherein said heterocyclylalkyl is unsubstituted or substituted with hydroxyalkyl, further wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, and cycloalkyl, and still further wherein b is 1.

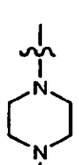
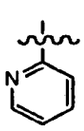
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is heterocyclyl substituted with Z, wherein Z is,  , or -O-pyridinyl, wherein said –O- pyridinyl can be unsubstituted or substituted with -CONH$_2$.

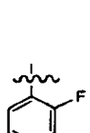
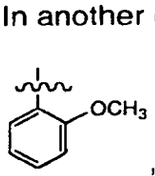
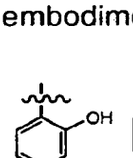
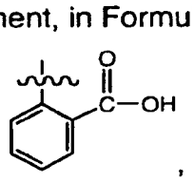
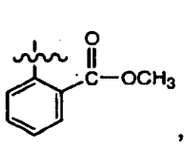
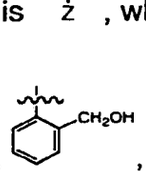
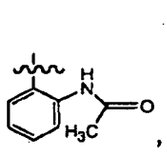
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is  ,  ,  .

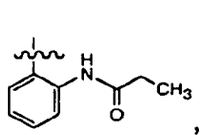
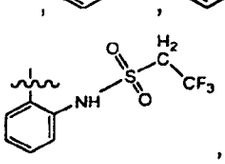
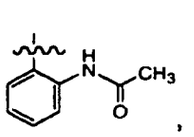
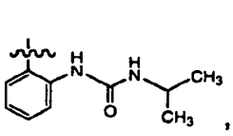
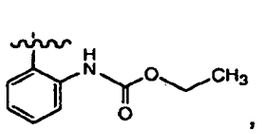
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , or .

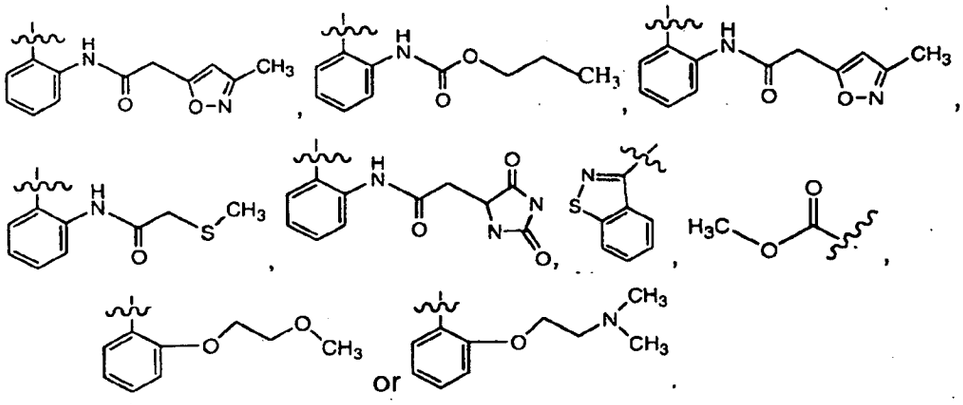
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is –CO_2CH_3,

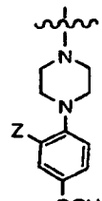
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is  or  .

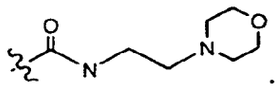
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is  ,

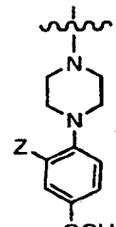
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

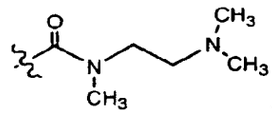
 ,  ,  ,  ,  ,

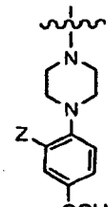


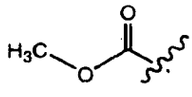
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is

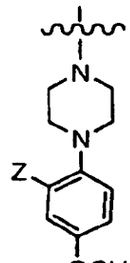
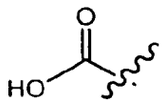


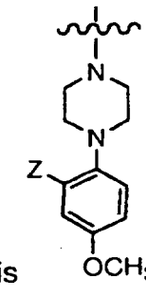
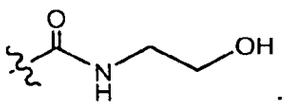
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is

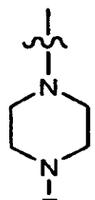
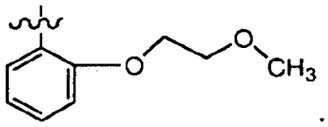


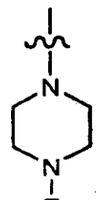
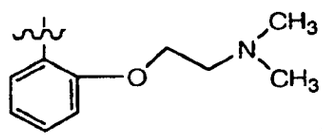
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is

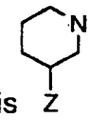
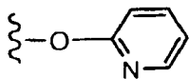


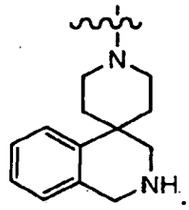
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  wherein Z is  .

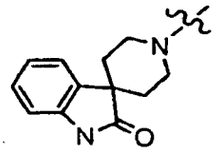
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  wherein Z is  .

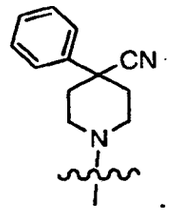
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  wherein Z is  .

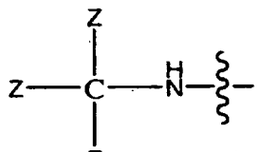
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  wherein Z is  .

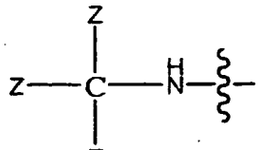
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein Z is  .

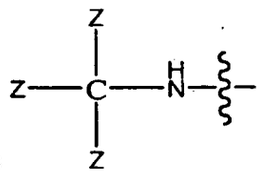
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  .

In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  .

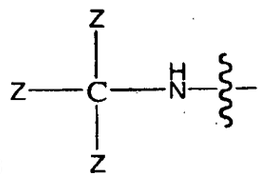
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  .

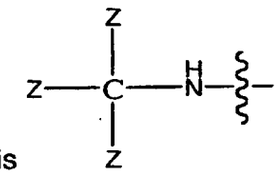
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  .

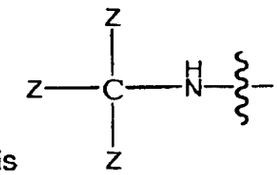
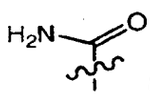
In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, methylester, and phenyl substituted in its para position with chloro.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl substituted in its para position with hydroxyl.

96

In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, phenyl substituted in its para position with hydroxyl.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen and unsubstituted aryl.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen,  and phenyl.

In another embodiment, in Formulas I or II, A is O.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^2 is heteroaryl or aryl, wherein said heteroaryl or aryl, can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trifluroalkyl, difluroalkyl, -O-trifluroalkyl, -S-trifluroalkyl, -O-difluroalkyl, alkyl, and halogen.

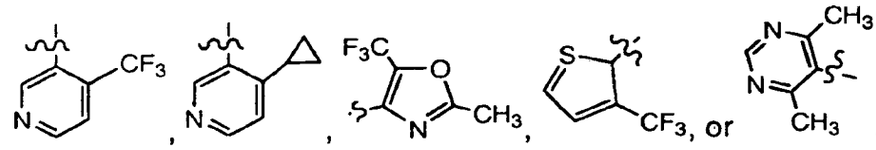
In another embodiment, in Formulas I or II, R^2 is thiophene, phenyl, or 4-*H*-pyrazole wherein said thiophene, 4-*H*-pyrazole, or phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trifluromethyl, difluromethyl, -O-trifluromethyl, -S-trifluromethyl, -O-difluromethyl, methyl, F, Br, Cl, and I.

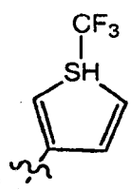
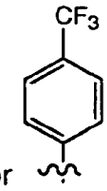
In another embodiment, in Formulas I or II, R^3 is –CO-X or $–SO_2$-X wherein X is heteroaryl, arylalkyl, aryl, alkyl, or trifluroalkyl, wherein said heteroaryl or arylalkyl, can

be unsubstituted or substituted, with at least one moiety, independently selected from the group consisting of trifluroalkyl, halogen and cycloalkyl.

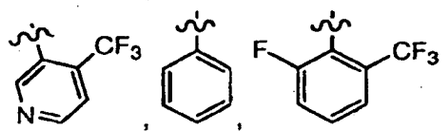
In another embodiment, in Formulas I or II, R^3 is –CO-X or $–SO_2$-X, wherein X is pyridinyl, oxazolyl, thiophene, pyrimidinyl, phenylmethyl, phenyl, 2,2-dimethylpropyl, ethyl, or trifluroethyl, wherein each of said pyridinyl, oxazolyl, thiophene, pyrimidinyl or phenylmethyl-can be unsubstituted or substituted, with at least one moiety, independently selected from the group consisting of trifluromethyl, methyl, chloro and cyclopropyl.

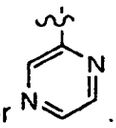
In another embodiment, in Formulas I or II, R^3 is –CO-X, wherein X is



In another embodiment, in Formulas I or II, R2 is  or  .

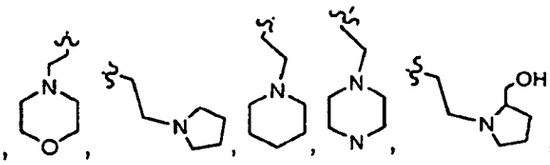
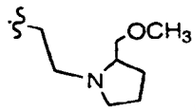
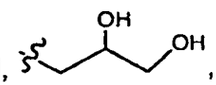
In another embodiment, in Formulas I or II, R^3 is $–SO_2$-X, wherein X is ethyl or trifluroethyl.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^3 is 

or  .

In another embodiment, in Formulas I or II, R^4 or $R^{4'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, heterocyclylalkyl, -alkyl$NR^{10}R^{11}$, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, alkylesteralkyl, and alkoxyalkyl, wherein each of said heterocyclylalkyl, hydroxyalkyl or alkyl can be unsubstituted or substituted with a moiety selected from the group consisting of alkoxyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, and hydroxyl, further wherein said R^{10} and R^{11} , which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

or R^4 and $R^{4'}$, together with the carbon to which they are attached, form a cyclopropyl.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^4 or $R^{4'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, propyl, propenyl, butenyl, aminoalkyl, cycloalkylalkyl, methylesterethyl,  ,  , $-CH_2CH_2N(ethyl)_2$, $-CH_2CH_2N(methyl)_2$, $-CH_2CH_2$-OH,  ,  , and $-CH_2OCH_3$.

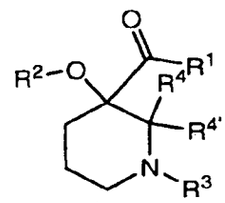
In another embodiment, in Formulas I or II, R^4 and the nitrogen of R^1 attached to the carbonyl attached to the parent ring, together with the carbon to which they are attached, form a fused piperidin-2-one ring.

In another embodiment, in Formulas I or II, R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, R^7, and $R^{7'}$ are each independently hydrogen.

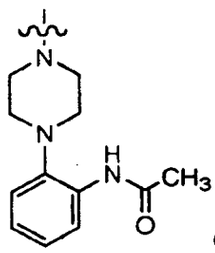
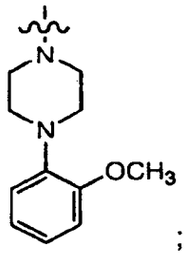
In another embodiment, in Formula I, R^7 or $R^{7'}$ is phenyl; or R^6 and R^7 together with the carbons to which they are attached, form a fused cyclopropyl ring.

In another embodiment, in Formulas I or II, m is 1.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein R^1 is

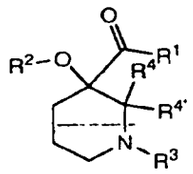
 or  ;

R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl in the para position of said phenyl;

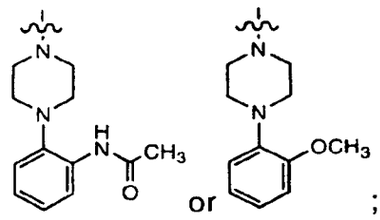
R^3 is phenyl;

R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

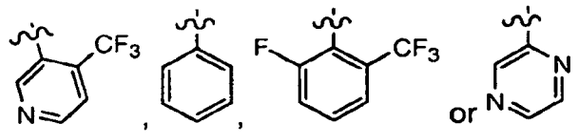


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein R^1 is



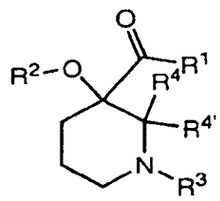
;

R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl in the para position of said phenyl;

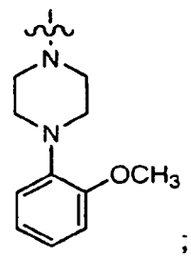
R^3 is 

R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein R^1 is



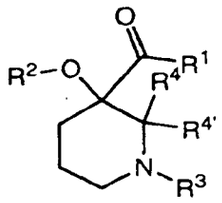
;

R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl in the para position of said phenyl;

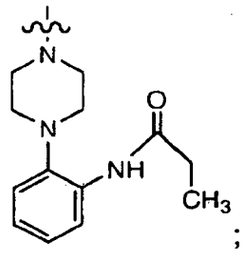
R^3 is pyrazin-2-yl;

R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

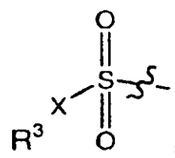


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein R^1 is



;

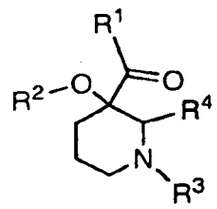
R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl in the para position of said phenyl;

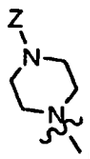


, wherein X is $-CH_2CF_3$ or $-CH_2CH_3$;

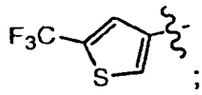
R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

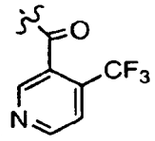
In yet another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

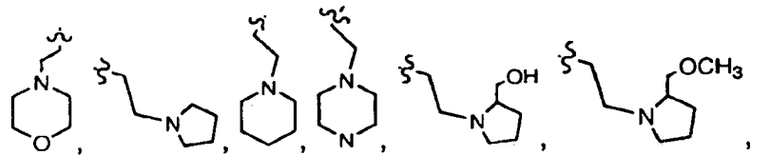
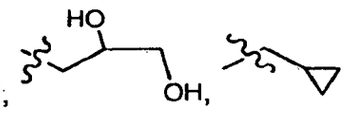


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is  , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which may be the same or different, independently selected from the group consisting of halogen, –S-heteroraryl,

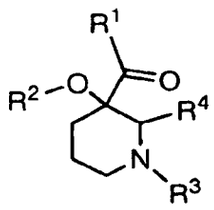
heterocyclyl, -O-heterocyclyl, alkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxyl, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, heterocyclylalkyl, -NHCONHalkylCOOalkyl, -O-alkylCONR^{10}R^{11}, -O-alkylNR^{10}R^{11}, -O-alkylCONSO$_2$R^9, -NCOalkylcarboxyl, -CONHalkyl-O-alkyl, -O-heterocyclylalkyl, wherein said heterocyclylalkyl is unsubstituted or substituted with hydroxyalkyl, and still further wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, and cycloalkyl, b is 1;

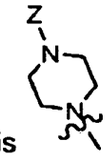
R^2 is  ;

R^3 is 

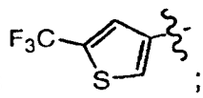
R^4 is hydrogen, propyl, propenyl, butenyl, aminoalkyl, cycloalkylalkyl, methylesterethyl,  , -CH$_2$CH$_2$N(ethyl)$_2$, -CH$_2$CH$_2$N(methyl)$_2$, -CH$_2$CH$_2$-OH,  , and -CH$_2$OCH$_3$; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

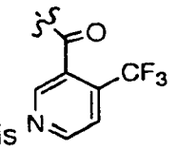
In yet another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:





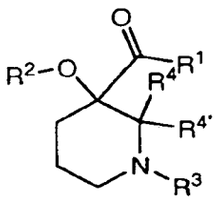
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl is substituted with -O-(CH$_2$)$_3$COOH, -OCH$_2$COOH or -NCOalkylcarboxyl;

R^2 is  ;

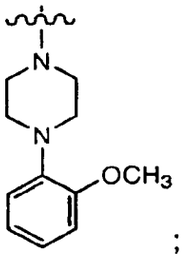
R^3 is 

R^4 is propyl; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

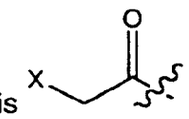
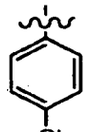
In yet another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is

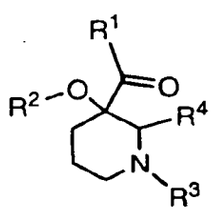
 ;

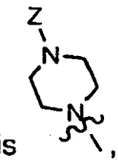
R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl in the para position of said phenyl;

R^3 is  , wherein X is  ;

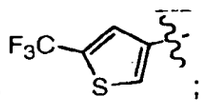
R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

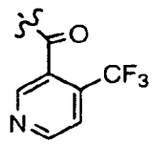
In yet another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:





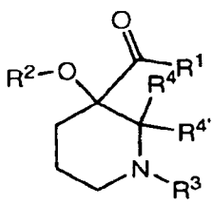
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl is substituted with -O-CH_2CONH_2, -O-$CH_2CONHCH_3$, or -O-$CH_2CON(CH_3)_2$;

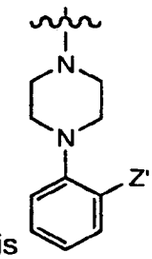
R^2 is  ;

R^3 is 

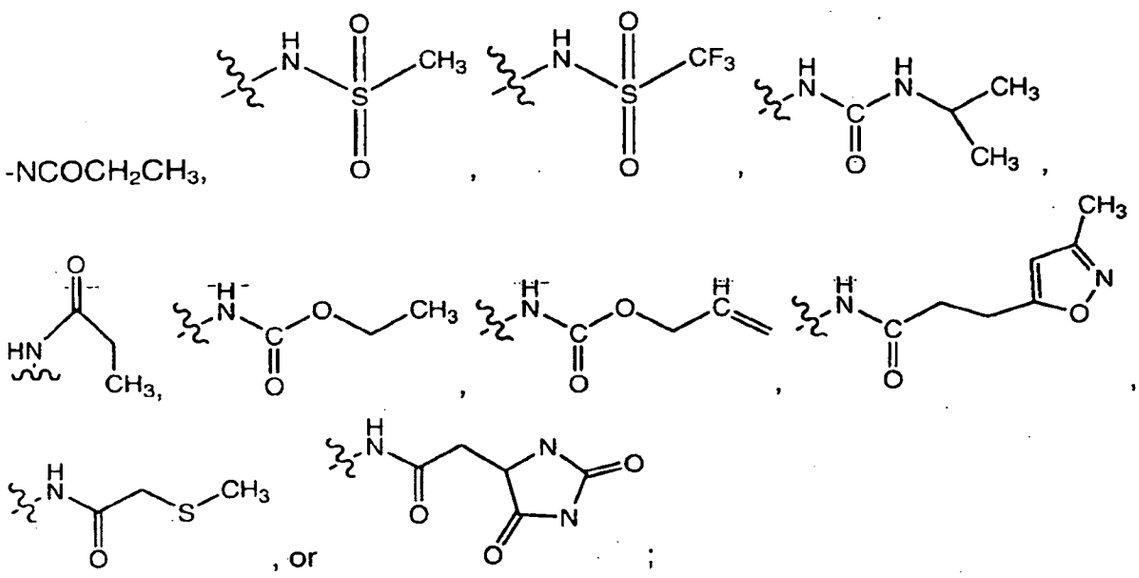
R^4 is propyl; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In still another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

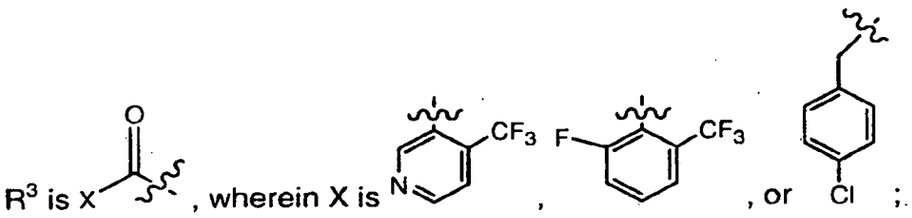




or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is wherein Z' is –F, -OCH_3, -OH, -COOH, -$COOCH_3$, -CH_2OH, -$NCOCH_3$,

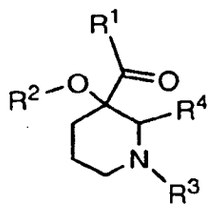


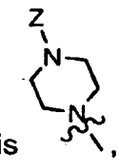
R^2 is phenyl substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of trifluromethyl and halogen, wherein said phenyl is substituted in the meta position, para position, or both meta and para positions;



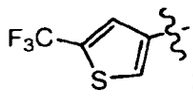
R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

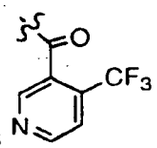
In yet another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

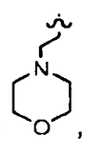
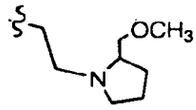
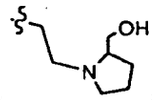
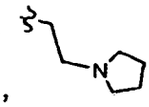
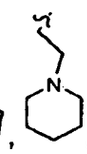
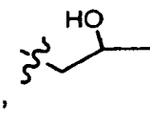
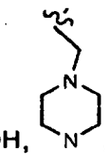


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is  , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl is substituted with

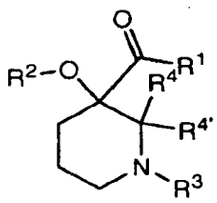
methoxyl, hydroxyethoxyl, methoxyethoxyl, methoxyethoxyexthoxyl, or hydroxyethoxyethoxyl;

R^2 is  ;

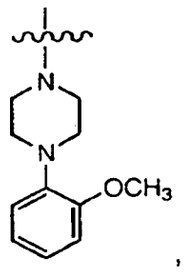
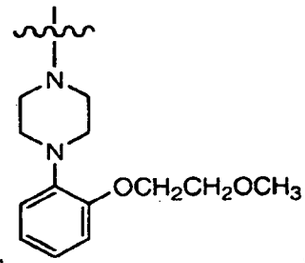
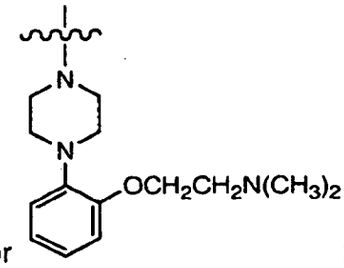
R^3 is 

R^4 is  ,  ,  ,  ,  , $-CH_2CH_2N(ethyl)_2$, $CH_2CH_2N(methyl)_2$, propyl, propenyl,  ,  , hydroxyethyl, cyclopropylmethyl, or methoxymethyl; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

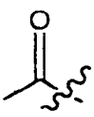
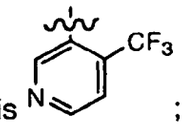
In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is

 ,  , or  ;

R^2 is phenyl substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of trifluromethyl and halogen, wherein said phenyl is substituted in the meta position, para position, or both meta and para positions;

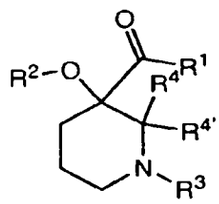
R^3 is X  , wherein X is  ;

R^4 or $R^{4'}$, which can be the same or different are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, and –alkylCOOalkyl;

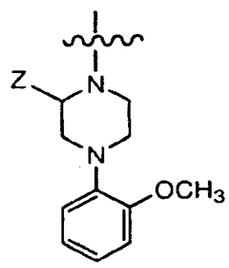
or

R^4 and $R^{4'}$ together with the carbon atom to which it is attached, can cyclize to form spiro ring forms; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

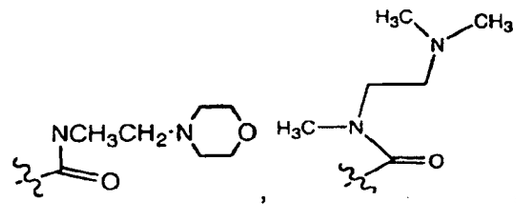
In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



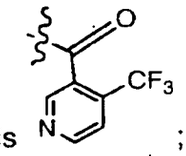
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is



wherein Z is selected from the group consisting of hydrogen, -$COOCH_3$,

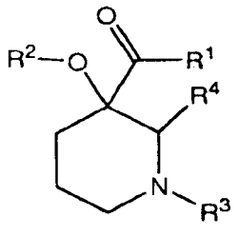
 , -COOH, and -$CONCH_2CH_2OH$;

R^2 is phenyl substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of trifluromethyl and halogen, wherein said phenyl is substituted in the meta position, para position, or both meta and para positions;

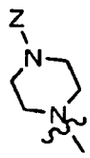
R^3 is  ;

R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

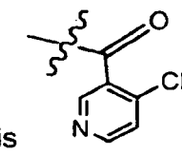
In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

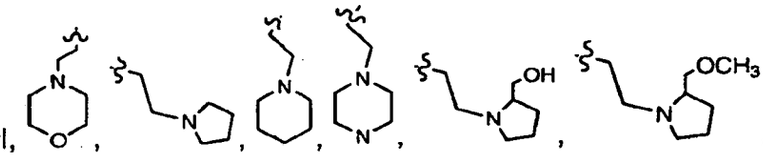


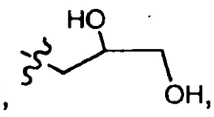
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof,

wherein R^1 is  , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which may be the same or different, independently selected from the group consisting of halogen, –S-heteroraryl, heterocyclyl, -O-heterocyclyl, alkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxyl, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, heterocyclylalkyl, -NHCONHalkylCOOalkyl, -O-alkylCONR^{10}R^{11}, -O-alkylNR^{10}R^{11}, -O-alkylCONSO$_2$R^9, -NCOalkylcarboxyl, -CONHalkyl-O-alkyl, -O-heterocyclylalkyl, wherein said heterocyclylalkyl is unsubstituted or substituted with hydroxyalkyl, and still further wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, and cycloalkyl, b is 1;

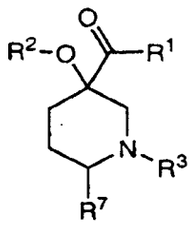
R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl or halogen in the para position;

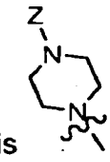
R^3 is  ;

R^4 is hydrogen, propyl, propenyl, butenyl, aminoalkyl, cycloalkylalkyl, methylesterethyl,  , -

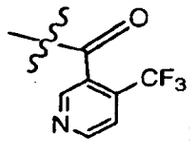
$CH_2CH_2N(ethyl)_2$, $-CH_2CH_2N(methyl)_2$, $-CH_2CH_2-OH$,  ,  , and $-CH_2OCH_3$; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



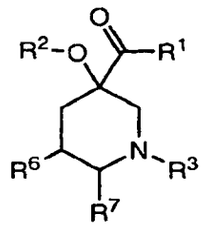
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is  , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl is substituted with methoxyl group in the ortho position;

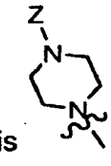
R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl or halogen in the para position;

R^3 is  ;

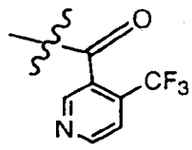
R^7 is phenyl; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



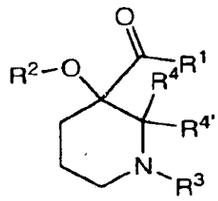
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein R^1 is  , further wherein Z is phenyl, still further wherein said phenyl is substituted with methoxyl group in the ortho position;

R^2 is phenyl substituted with trifluromethyl or halogen in the para position;

R^3 is  ;

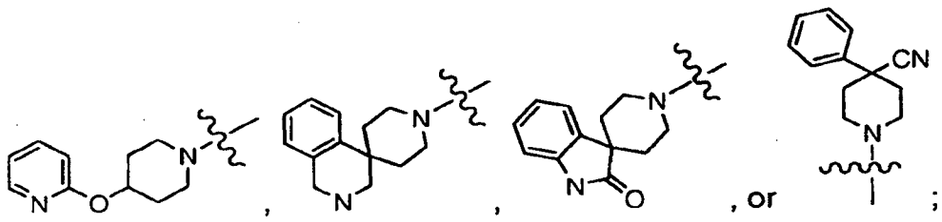
R^6 and R^7 together with the carbons to which each is attached form a fused cyclopropyl group against the parent ring; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

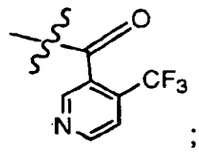


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof,

wherein R^1 is

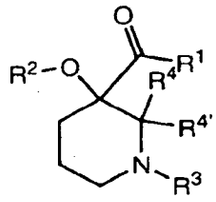
 ;

R^2 is phenyl substituted in the para position with trifluromethyl;

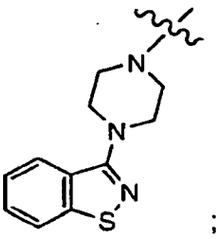
R^3 is  ;

R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

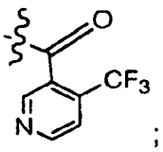
In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof,

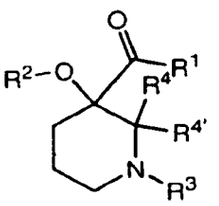
wherein R^1 is  ;

R^2 is phenyl substituted in the para position with triflurometh yl;

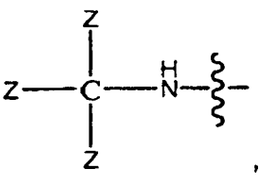
R^3 is  ;

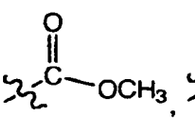
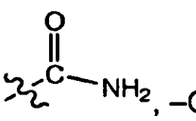
R^4 and $R^{4'}$ are each H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In yet another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

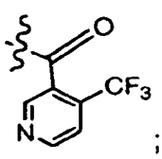


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof,

wherein R^1 is  ,

wherein each Z, which can be the same or different, is independently selected from the group consisting of hydrogen,  ,  , $-CH_3$, unsubstituted phenyl or phenyl substituted with Chloro or Hydroxyl in the para position of said phenyl;

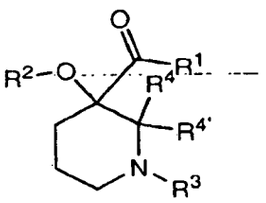
R^2 is phenyl substituted in the para position with triflurometh yl;

R^3 is  ;

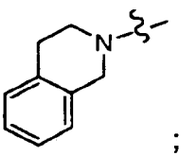
51

R^4 and $R^{4'}$ are H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

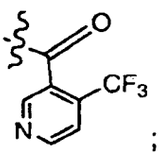
In still another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof,

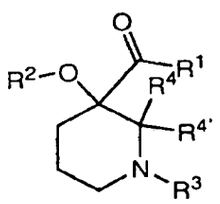
wherein R^1 is  ;

R^2 is phenyl substituted in the para position with trifluromethyl;

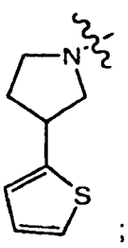
R^3 is  ;

R^4 and $R^{4'}$ are H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

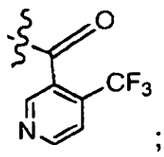
In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof,

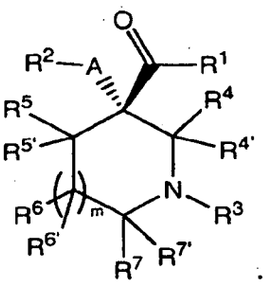
wherein R^1 is  ;

R^2 is phenyl substituted in the para position with trifluromethyl;

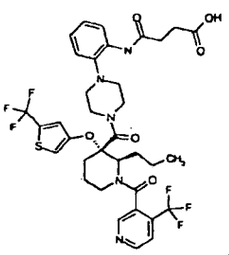
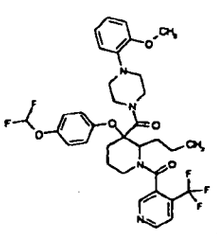
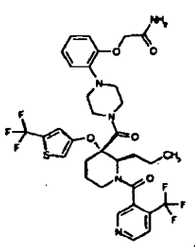
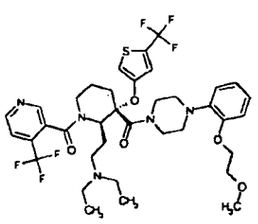
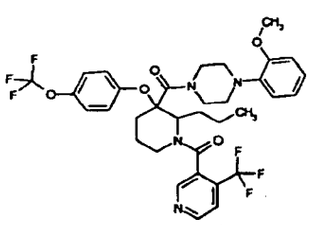
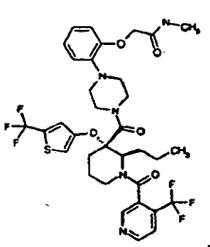
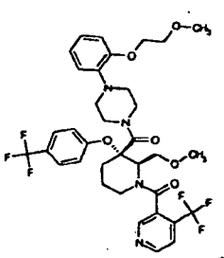
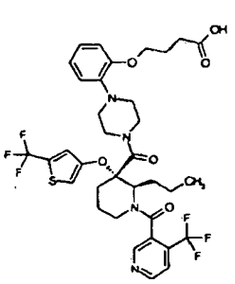
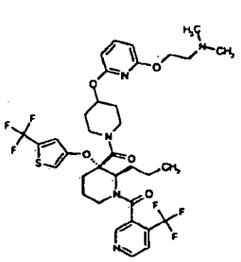
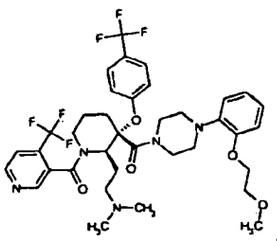
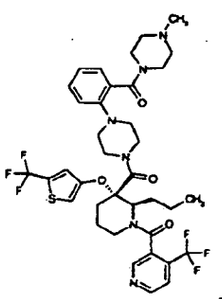
R^3 is  ;

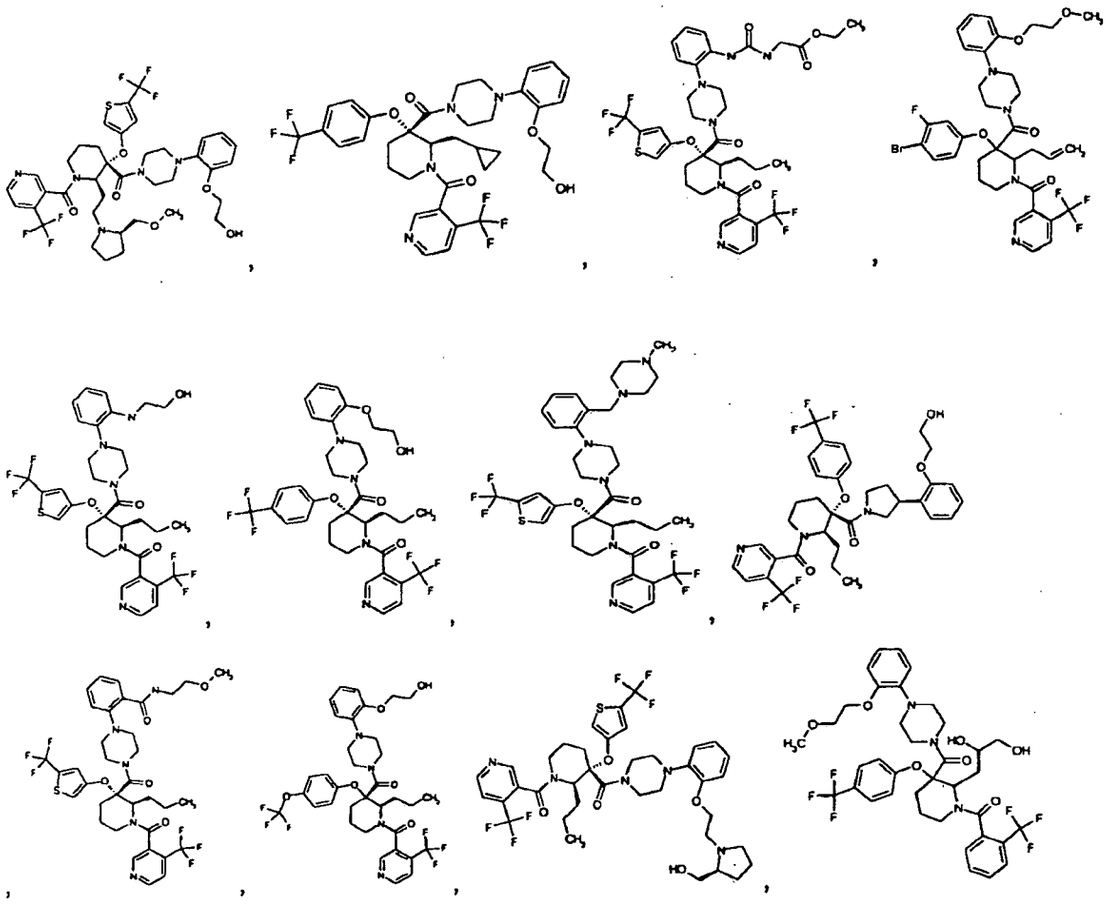
R^4 and $R^{4'}$ are H; provided that the compounds identified as Group A compounds herein, are excluded from said Formula.

In another embodiment, this invention discloses a compound of the Formula:

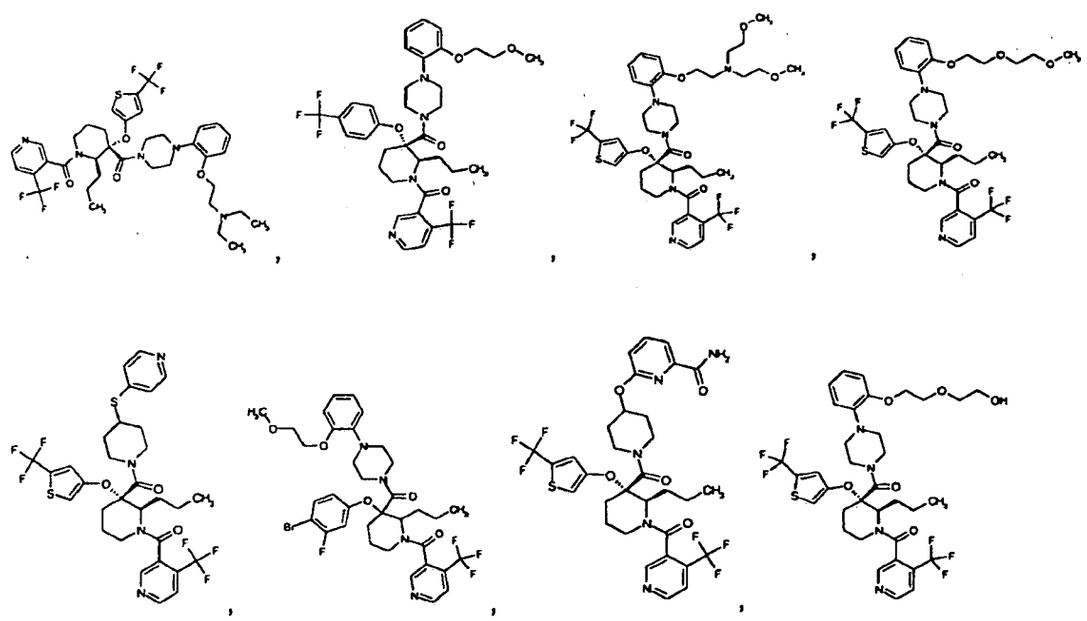


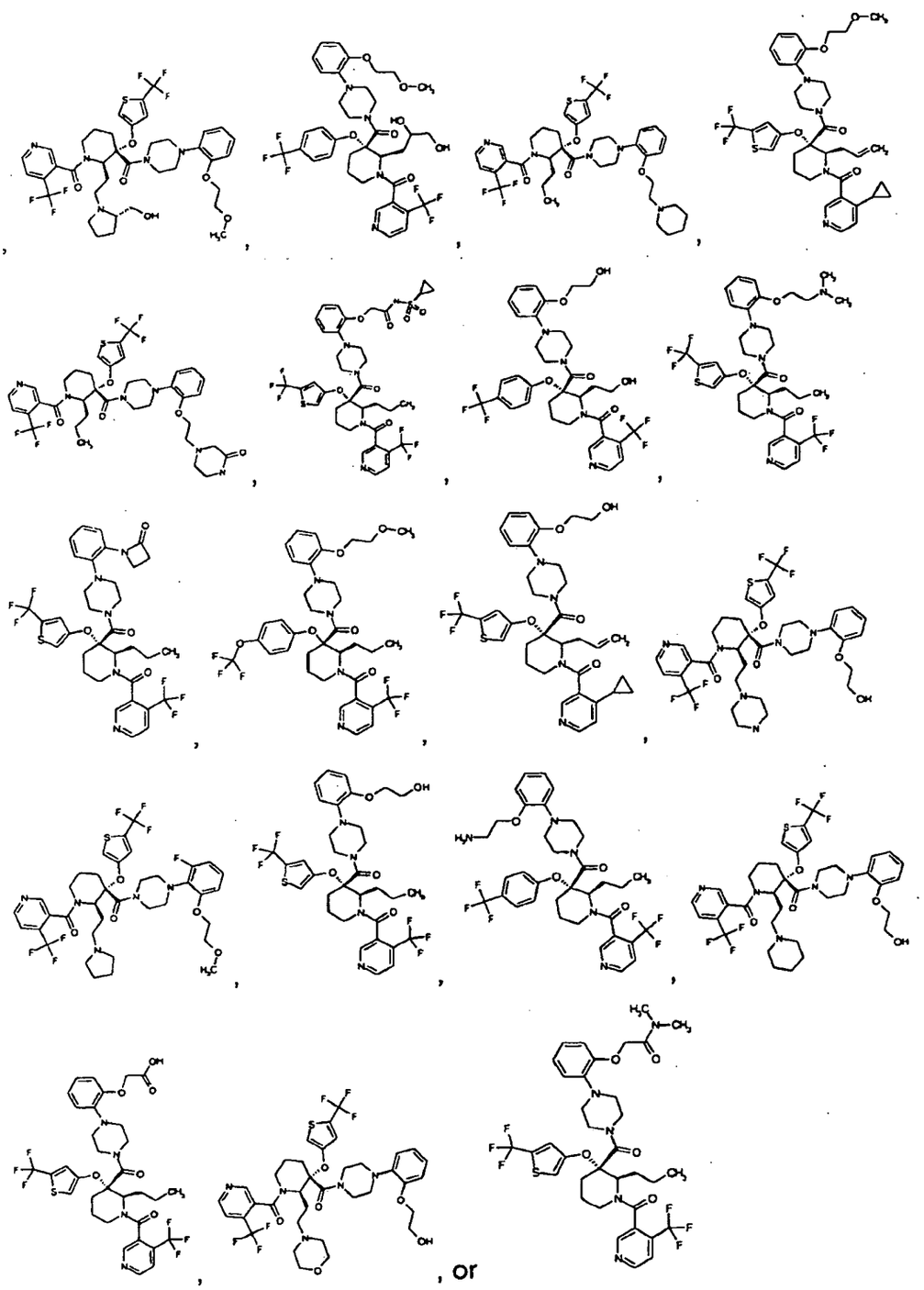
Non-limiting examples of compounds of Formulas I and II include:



5





or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

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

"Patient" includes both human and animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched 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. "Alkyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -$N(alkyl)_2$, carboxy and –C(O)O-alkyl. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and t-butyl.

"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. "Alkenyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl. aryl, cycloalkyl, cyano, alkoxy and –S(alkyl). Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

"Alkylene" means a difunctional group obtained by removal of a hydrogen atom from an alkyl group that is defined above. Non-limiting examples of alkylene include methylene, ethylene and propylene.

"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 and 3-methylbutynyl. "Alkynyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

"Aryl" 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.

"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. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. "Heteroaryl" may also include a heteroaryl as defined above fused to an aryl as defined above. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, 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, carbazolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like.

"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. Non-limiting

examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as previously described. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. Non-limiting example of a suitable alkylaryl group is tolyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

"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-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like.

"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable cycloalkylalkyls include cyclohexylmethyl, adamantylmethyl and the like.

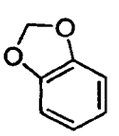
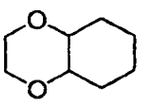
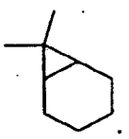
"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can 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, cyclohepta-1,3-dienyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornylenyl.

"Cycloalkenylalkyl" means a cycloalkenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable cycloalkenylalkyls include cyclopentenylmethyl, cyclohexenylmethyl and the like.

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

"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 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, alkoxyalkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocyclyl, -C(=N-CN)-NH_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH(alkyl), Y_1Y_2N-, Y_1Y_2N-alkyl-, $Y_1Y_2NC(O)$-, $Y_1Y_2NSO_2$- and -$SO_2NY_1Y_2$, wherein Y_1 and Y_2 can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and aralkyl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylene dioxy, ethylenedioxy, -$C(CH_3)_2$- and the like which form moieties such as, for example:

  and  .

"Heteroarylalkyl" means a heteroaryl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include 2-pyridinylmethyl, quinolinylmethyl and the like.

"Heteroalkyl" is a saturated or unsaturated chain (unsaturated chain may also be interchangeably referred to as heteroalkenyl) containing carbon and at least one heteroatom, wherein no two heteroatoms are adjacent. Heteroalkyl chains contain from 2 to 15 member atoms (carbon and heteroatoms) in the chain, preferably 2 to 10, more preferably 2 to 5. For example, alkoxy (i.e., --O-alkyl or --O-heteroalkyl) radicals are included in heteroalkyl. Heteroalkyl chains may be straight or branched. Preferred branched heteroalkyl have one or two branches, preferably one branch. Preferred heteroalkyl are saturated. Unsaturated heteroalkyl have one or more carbon-carbon double bonds and/or one or more carbon-carbon triple bonds. Preferred unsaturated heteroalkyls have one or two double bonds or one triple bond, more preferably one double bond. Heteroalkyl chains may be unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents. Preferred substituted heteroalkyl are mono-, di-, or tri-substituted. Heteroalkyl may be substituted with lower alkyl, haloalkyl, halo, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, acyloxy, carboxy, monocyclic aryl, heteroaryl, cycloalkyl,

59

heterocycloalkyl, spirocycle, amino, acylamino, amido, keto, thioketo, cyano, or any combination thereof.

"Heterocyclyl" 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. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. 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. Any –NH in a heterocyclyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) group and the like; such protections are also considered part of this invention. 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, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like. Non-limiting examples of suitable bicyclic heterocyclyl rings include decahydro-isoquinoline, decahydro-[2,6]naphthyridine, and the like. "Heterocyclyl" may also mean a single moiety (e.g., carbonyl) which simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. Example of such moiety is pyrrolidone:

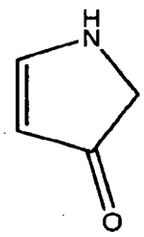


"Heterocyclylalkyl" means a heterocyclyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heterocyclylalkyls include piperidinylmethyl, piperazinylmethyl and the like.

"Heterocyclenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 15 ring atoms, preferably about 5 to about 14 ring atoms,

60

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. Preferred heterocyclenyl rings contain about 5 to about 13 ring atoms. 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 heterocyclenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable heterocyclenyl groups include 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like. "Heterocyclenyl" may also mean a single moiety (e.g., carbonyl) which simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. Example of such moiety is pyrrolidinone:

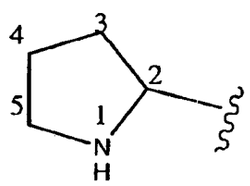


.

"Heterocyclenylalkyl" means a heterocyclenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core.

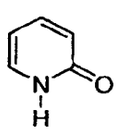
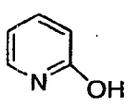
It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom. Thus, for example, in the ring:

50



there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5.

~~It should also be noted that tautomeric forms such as, for example, the~~ moieties:

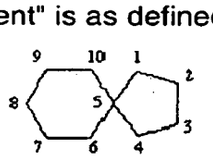
 and 

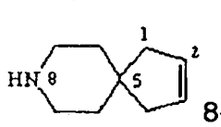
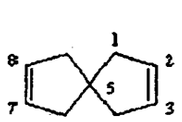
are considered equivalent in certain embodiments of this invention.

"Alkynylalkyl" means an alkynyl-alkyl- group in which the alkynyl and alkyl are as previously described. Preferred alkynylalkyls contain a lower alkynyl and a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl. Non-limiting examples of suitable alkynylalkyl groups include propargylmethyl.

"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, and quinolin-3-ylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"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.

"Spiro ring systems" have two or more rings linked by one common atom. Preferred spiro ring systems include spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, spirocyclenyl, and spiroaryl. The spiro ring systems can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. Non-limiting examples of suitable spiro ring systems include 

spiro[4.5]decane,  8-azaspiro[4.5]dec-2-ene, and 

spiro[4.4]nona-2,7-diene.

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

"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- naphthoyl.

"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 and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen. An alkoxy linked directly to another alkoxy is an "alkoxyalkoxy".

"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.

"Aralkyloxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aralkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

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

"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.

"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.

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

"Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"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.

"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.

"Arylsulfonyl" means an aryl-S(O_2)- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound' or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

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

The term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process (e.g. from a reaction mixture), or natural source or combination thereof. Thus, the term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan (e.g., chromatography, recrystallization and the like) , in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be

recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al, Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R^2, etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formulas I or II, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

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.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 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. The term "prodrug" means a compound (e.g, a drug precursor) that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (e.g., by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, (C_1–C_8)alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-

crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di (C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C1-C2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl, and the like.

Similarly, if a compound of Formula (I) contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a compound of Formula (I) incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl, —C(OH)C(O)OY^1 wherein Y^1 is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl, —$C(OY^2)Y^3$ wherein Y^2 is (C_1-C_4) alkyl and Y^3 is (C_1-C_6)alkyl, carboxy (C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N—or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, —$C(Y^4)Y^5$ wherein Y^4 is H or methyl and Y^5 is mono-N— or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. "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.

66

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof) at a higher than ambient temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I. R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in inhibiting the above-noted diseases and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect.

The compounds of Formulas I or II can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formulas I or II 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 Formulas I or II 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 (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formulas I or II may be formed, for example, by reacting a compound of Formulas I or II 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.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates,

maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; 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; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

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, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamines, t-butyl amines, 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 (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. 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 Formulas I or II, 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.

The compounds of Formula (I) may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of Formula (I) as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of Formula (I) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of Formula (I) may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of chiral HPLC column.

It is also possible that the compounds of Formula (I) may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the 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),

64

rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). (For example, if a compound of Formula (I) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the 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", "ester", "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively.

Certain isotopically-labelled compounds of Formula (I) (e.g., those labeled with ^{3}H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^{3}H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^{2}H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased in vivo half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula (I) can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples hereinbelow, by substituting an appropriate isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

Polymorphic forms of the compounds of Formulas I or II, and of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds of Formulas I or II, are intended to be included in the present invention.

HDM2, Hdm2, hDM2, and hdm2 are all equivalent representations of the Human Double Minute 2 protein. Likewise, MDM2, Mdm2, mDM2, and mdm2 are all equivalent representations mouse Double Minute 2 protein.

The compounds of Formulas I or II can be inhibitors or antagonists of the Human or Mouse Double Minute 2 protein interaction with P-53 protein and it can be activators of the P-53 protein in cells. Furthermore, the pharmacological properties of the compounds of Formula (I) can be used to treat or prevent cancer, treat or prevent other disease states associated with abnormal cell proliferation, and treat or prevent diseases resulting from inadequate levels of P53 protein in cells.

Those skilled in the art will realize that the term "cancer" to be the name for diseases in which the body's cells become abnormal and divide without control. The compounds of Formula (I) can be useful to the treatment of a variety of cancers, including, but not limited to: carcinoma, including, but not limited to, of the bladder, breast, colon, rectum, endometrium, kidney, liver, lung, head and neck, esophagus, gall bladder, cervix, pancreas, prostrate, larynx, ovaries, stomach, uterus, sarcoma and thyroid cancer;

hematopoietic tumors of the lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, hairy cell lymphoma, mantle cell lymphoma, myeloma, and Burkett's lymphoma;

hematopoetic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia;

tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma;

tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma, and schwannomas; and

other tumors, including melanoma, skin (non-melanomal) cancer, mesothelioma (cells), seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, keratoctanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

Due to the key role of P53 in the regulation of cellular apoptosis (cell death), the compounds of Formulas I or II could act as agent to induce cell death which may be useful in the treatment of any disease process which features abnormal celllular proliferation eg, cancers of various origin and tissue types, inflammation, immunological disorders.

Due to the key role of HDM2 and P53 in the regulation of cellular proliferation, the compounds of Formulas I or II could act as reversible cytostatic agents which may be useful in the treatment of any disease process which features abnormal celllular proliferation, inhibitors could act as reversible cytostatic agents which may be useful in the treatment of any disease process which features abnormal cell proliferation, e.g., benign prostrate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, psoriasis, glomerulonephritis, restenosis following angioplasty, or vascular surgery, hypertrophic scar formation, inflammatory bowel disease, transplantation rejection, endotoxic shock, and fungal infections.

Compounds of Formulas I or II may also be useful in the chemoprevention of cancer. Chemoprevention is defined as inhibiting the development of invasive cancer by either blocking the initiating mutagenic event or by blocking the progression of pre-malignant cells that have already suffered an insult or inhibiting tumor relapse.

Compounds of Formulas I or II may also be useful in inhibiting tumor angiogenesis and metastasis.

Another aspect of this invention is a method of treating a mammal (e.g., human) having a disease or condition associated with HDM2 by administering a therapeutically effective amount of at least one compound of Formulas I or II, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound to the mammal.

A preferred dosage is about 0.001 to 500 mg/kg of body weight/day of the compound of Formulas I or II. An especially preferred dosage is about 0.01 to 25 mg/kg of body weight/day of a compound of Formulas I or II, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound.

The compounds of this invention may also be useful in combination (administered together or sequentially) with one or more of anti-cancer treatments such as radiation therapy, and/or one or more anti-cancer agents different from

compound of Formulas I or II. The compounds of the present invention can be present in the same dosage unit as the anticancer agent or in separate dosage units.

Another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with HDM2, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent different from the compounds of the present invention, wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Non-limiting examples of suitable anti-cancer agents include cytostatic agents, cytotoxic agents, targeted therapeutic agents (small molecules, biologics, siRNA and microRNA) against cancer and neoplastic diseases,

1) anti-metabolites (such as methoxtrexate, 5-fluorouracil, gemcitabine, fludarabine, capecitabine);
2) alkylating agents, such as temozolomide, cyclophosphamide,
3) DNA interactive and DNA damaging agents, such as cisplatin, oxaliplatin, doxorubicin,
4) Ionizing irradiation, such as radiation therapy,
5) topoisomerase II inhibitors, such as etoposide, doxorubicin,
6) topoisomerase I inhibitors, such as irinotecan, topotecan,
7) tubulin interacting agents, such as paclitaxel, docetaxel, Abraxane, epothilones,
8) kinesin spindle protein inhibitors,
9) spindle checkpoint inhibitors,
10) Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors
11) Matrix metalloprotease (MMP) inhibitors
12) Protease inhibitors, such as cathepsin D and cathepsin K inhibitors
13) Proteosome or ubiquitination inhibitors, such as bortezomib,
14) Activator of mutant P53 to restore its wild-type P53 activity
15) Adenoviral-P53
16) Bcl-2 inhibitors, such as ABT-263
17) Heat shock protein (HSP) modulators, such as geldanamycin and 17-AAG
18) Histone deacetylase (HDAC) inhibitors, such as vorinostat (SAHA),

19) sex hormone modulating agents,

a. anti-estrogens, such as tamoxifen, fulvestrant,
b. selective estrogen receptor modulators (SERM), such as raloxifene,
c. anti-androgens, such as bicalutamide, flutamide
d. LHRH agonists, such as leuprolide,
e. 5α-reductase inhibitors, such as finasteride,
f. Cytochrome P450 C17 lysase (CYP450c17) inhibitors, such as Abiraterone
g. aromatase inhibitors, such as letrozole, anastrozole, exemestane,

20) EGFR kinase inhibitors, such as geftinib, erlotinib, laptinib

21) dual erbB1 and erbB2 inhibitors, such as Lapatinib

22) multi-targeted kinases (serine/threonine and/or tyrosine kinase) inhibitors,

a. ABL kinase inhibitors, imatinib and nilotinib, dasatinib
b. VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK and ERK inhibitors, such as sunitinib, sorafenib, Vandetanib, pazopanib, Axitinib, PTK787,
c. Polo-like kinase inhibitors,
d. Aurora kinase inhibitors,
e. JAK inhibitor
f. c-MET kinase inhibitors
g. Cyclin-dependent kinase inhibitors, such as CDK1 and CDK2 inhibitor SCH 727965
h. PI3K inhibitors
i. mTOR inhibitors, such as Rapamycin, Temsirolimus, and RAD001

23) and other anti-cancer (also know as anti-neoplastic) agents include but are not limited to ara-C, adriamycin, cytoxan, Carboplatin, Uracil mustard, Clormethine, Ifosfsmide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Navelbine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, teniposide, cytarabine, pemetrexed, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposide 17α-

Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Flutamide Medroxyprogesteroneacetate, Toremifene, goserelin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Drolloxafine, Hexamethylmelamine, Bexxar, Zevalin, Trisenox, Profimer, Thiotepa, Altretamine, Doxil, Ontak, , Depocyt, Aranesp, Neupogen, Neulasta, Kepivance.

24) Farnesyl protein transferase inhibitors, such as, SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-chloro-6, 11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl-]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-piperidinecarboxamide, tipifarnib

25) interferons, such as Intron A, Peg-Intron,

26) anti-erbB1 antibodies, such as cetuximab, panitumumab,

27) anti-erbB2 antibodies, such as trastuzumab,

28) anti-CD52 antibodies, such as Alemtuzumab,

29) anti-CD20 antibodies, such as Rituximab

30) anti-CD33 antibodies, such as Gemtuzumab ozogamicin

31) anti-VEGF antibodies, such as Avastin,

32) TRIAL ligands, such as Lexatumumab, mapatumumab, and AMG-655

33) antibodies against CTLA-4, CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,

34) anti-IGF-1R antibodies, such as SCH 717454.

If formulated as a fixed dose such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described herein and the other pharmaceutically active agent or treatment within its dosage range. Compounds of Formulas I or II may also be administered sequentially with known anticancer or cytotoxic agents when a combination formulation is inappropriate. The invention is not limited in the sequence of administration; compounds of Formulas I or II may be administered either concurrent with, prior to or after administration of the known anticancer or cytotoxic agent. Such techniques are within the skills of the persons skilled in the art as well as attending physicians.

Accordingly, in an aspect, this invention includes combinations comprising an amount of at least one compound of Formulas I or II, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and an amount of one or more anti-cancer treatments and anti-cancer agents listed above wherein the amounts of the compounds/ treatments result in desired therapeutic effect.

Another aspect of the invention is a method of protecting normal, healthy cells of a mammal from cytotoxic induced side-effects comprising administering at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof to a cancer patient, in particular those carrying mutated P53, prior to administration of anticancer agents other than the compounds of the invention, such as paclitaxel.

A method of inhibiting one or more HDM2 proteins in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of a disease associated with one or more HDM2 proteins in a patient, comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of at least one compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of a disease associated with inadequate P53 levels in a patient, comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of at least one compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

Yet another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with HDM2, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent, wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with inadequate P53 levels, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent, wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with a HDM2 protein comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising in combination at least one pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound according to the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

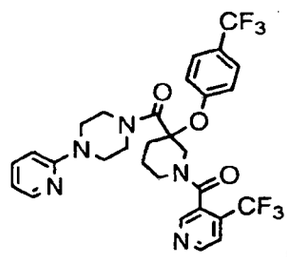
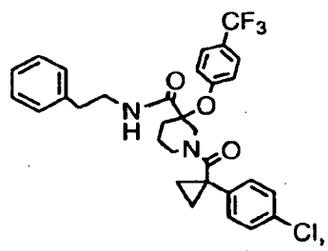
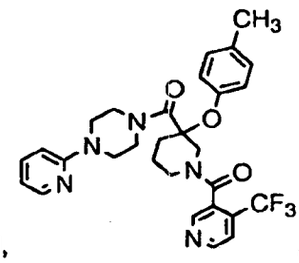
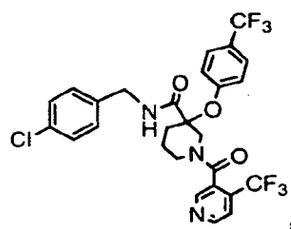
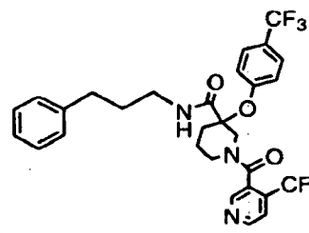
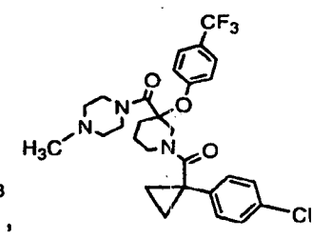
Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with inadequate P53 levels in a patient, comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising in combination at least one pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound according to the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

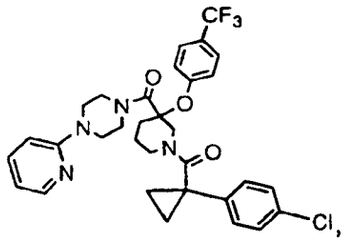
The term "pharmaceutical composition" is also intended to encompass both the bulk composition and individual dosage units comprised of more than one (e.g., two) pharmaceutically active agents such as, for example, a compound of the present invention and an additional agent selected from the lists of the additional agents described herein, along with any pharmaceutically inactive excipients. The bulk composition and each individual dosage unit can contain fixed amounts of the afore-said "more than one pharmaceutically active agents". The bulk composition is material that has not yet been formed into individual dosage units. An illustrative dosage unit is an oral dosage unit such as tablets, pills and the like. Similarly, the herein-described method of treating a patient by administering a pharmaceutical composition of the present invention is also intended to encompass the administration of the afore-said bulk composition and individual dosage units.

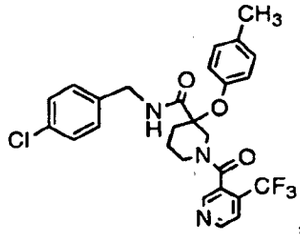
Another embodiment of the invention discloses a method of making the substituted compounds disclosed above. The compounds may be prepared by several processes well known in the art. In one method, the starting material, 1-benzyl-3-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-piperidine-3-carboxylic acid is converted to its diisopropylethyl ammonium salt of the dicarboxylic acid ester. This ester is combined with 1-(2-methoxy-phenyl)-piperazine forming the HCL salt of 4-(2-methoxy-phenyl)-piprazinl-yl]-[3-(4-trifluormethylphenoxy)-piperidin-3-yl]-methanone, which combined with 4-trifluromethyl-nicotinic acid to form the target compound. Other substituted compounds of this invention can be made.

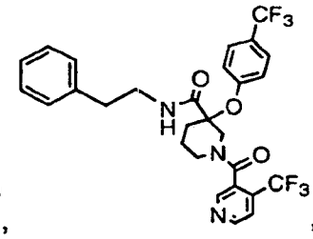
Isolation of the compound at various stages of the reaction may be achieved by standard techniques such as, for example, filtration, evaporation of solvent and the like. Purification of the product, intermediate and the like, may also be performed by standard techniques such as recrystallization, distillation, sublimation, chromatography, conversion to a suitable derivative, which may be recrystallized and converted back to the starting compound, and the like. Such techniques are well known to those skilled in the art.

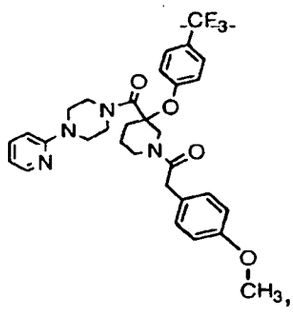
The following compounds are identified as Group A compounds and are excluded from the compounds of the invention:

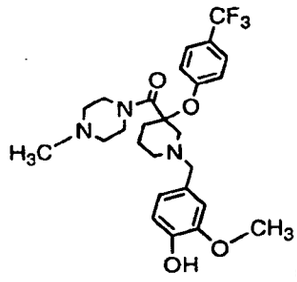

,

,

,

,

,


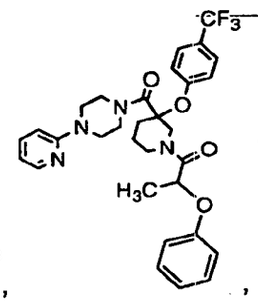


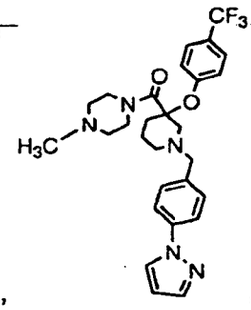


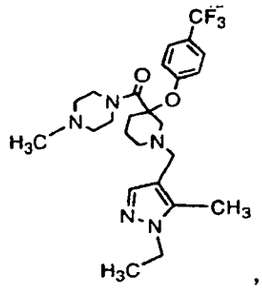


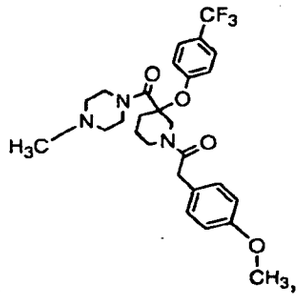


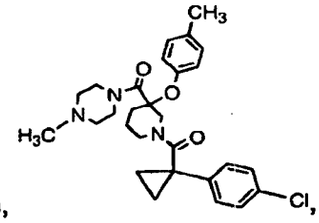


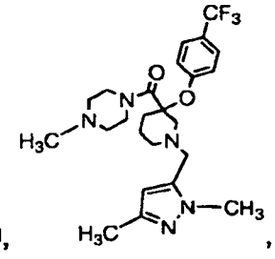


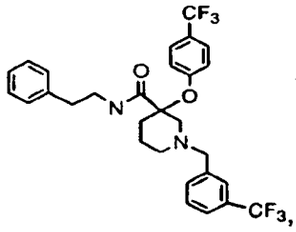


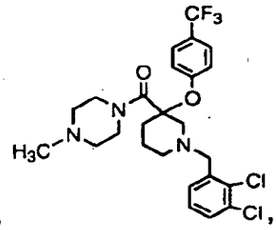


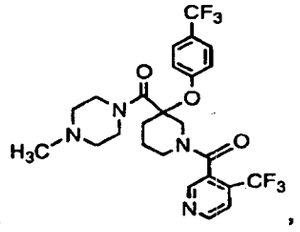


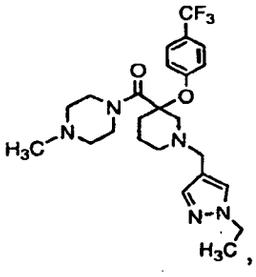


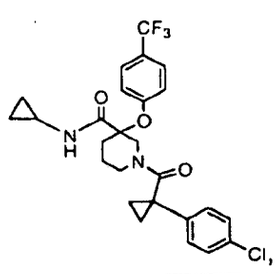


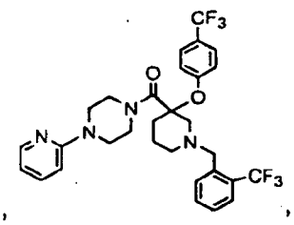


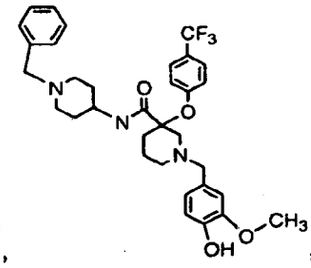




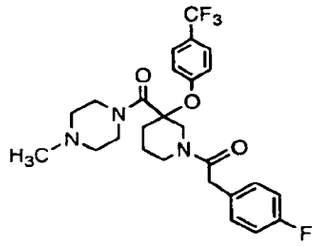








, and



The compounds of this invention 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.

In another embodiment, this invention provides pharmaceutical compositions comprising the above-described inventive substituted compounds as an active ingredient. The pharmaceutical compositions generally additionally comprise a pharmaceutically acceptable carrier diluent, excipient or carrier (collectively referred to herein as carrier materials). Because of their HDM2 or Mdm2 antagonist activity, such pharmaceutical compositions possess utility in treating cancer, abnormal cell proliferation, and the like diseases.

In yet another embodiment, the present invention discloses methods for preparing pharmaceutical compositions comprising the inventive compounds 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. Lubricants in these dosage forms include 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-cell proliferation 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. For example, water or water-propylene glycol solutions may be included for parenteral injections or sweeteners and pacifiers may be added 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 to 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 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.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

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.

Another aspect of this invention is a kit comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formulas I or II, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

Yet another aspect of this invention is a kit comprising an amount of at least one compound of Formulas I or II, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and an amount of at least one anticancer therapy and /or anti-cancer agent listed above, wherein the amounts of the two or more ingredients result in desired therapeutic effect.

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- refer to the active ingredients dispersed or solubilized in a hydrophillic semi-solid matrix.

Powders for constitution refer 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.

The invention disclosed herein is exemplified by the following preparations and examples which should not be construed to limit the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art.

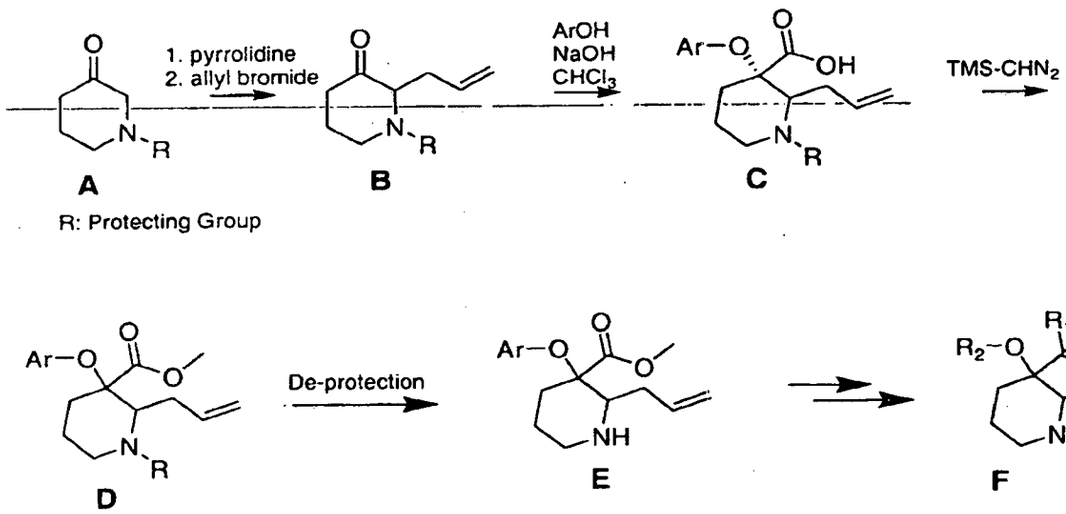
The following abbreviations have the following meanings unless defined otherwise:

ACN	Acetonitrile
AcOH	Acetic acid
DAST	(diethylamino)sulfur trifluoride
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCU	Dicyclohexylurea
DCM	Dichloromethane
DI	Deionized water
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIEA	Diisopropylethylamine
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DME	Dimethoxyethane
DMF	Dimethylformamide
DMFDMA	N,N-Dimethylformamide dimethylacetal
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DTT	Dithiothreitol
EDCI	1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
EtOAc	Ethyl acetate
EtOH	Ethanol

HATU	N,N,N',N'-Tetramethyl-O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)Uronium hexafluorophosphate
Hex	hexanes
HOBt	1-Hydroxylbenzotriazole
HPLC	High pressure liquid chromatography
LCMS	Liquid chromatography mass spectrometry
LDA	Lithium diisopropylamide
mCPBA	*meta*-Chloroperoxybenzoic acid
MeOH	Methanol
MTT	(3-[4,5-dimethyl-thiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide, Thiazolyl blue)
NMR	Nuclear magnetic resonance
PFP	Pentafluorophenol
PMB	p-methoxybenzyl
Pyr	Pyridine
Rb	Round bottom flask
Rbt	Round bottom flask
RT	Room temperature
SEMCl	2-(Trimethylsily)ethoxy methyl chloride
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TEA	Triethylamine
Tr	Triphenyl methane
Trt	Triphenyl methane
TrCl	Triphenyl methane chloride
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl

General Synthetic Schemes

Scheme 1



N-protected 3-piperidone (**A**) underwent alkylation to yield **B**. Subsequent reaction of **B** in the presence of substituted aryl or heteroaryl phenols, NaOH and chloroform produced **C** as a mixture of stereoisomers. Similar reactions were carried out with various N-substituents, including but not limited to N-methyl carbamate, N-benzyl, and N-Boc. The reaction temperature varied from 0°C to 50°C; depending upon the nature of the other substituents. References for this type of transformation include I. Lalezari *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989,** *32,* 2352; A. M. Youssef *et al.*, *J. Med. Chem.* **2002,** *45,* 1184; and P. K. Sen *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46,* 8741. **Note: ArOH** represents substituted aryl or heteroaryl phenols as well as corresponding keto-tautomers that may exist under the reaction conditions.

For example:



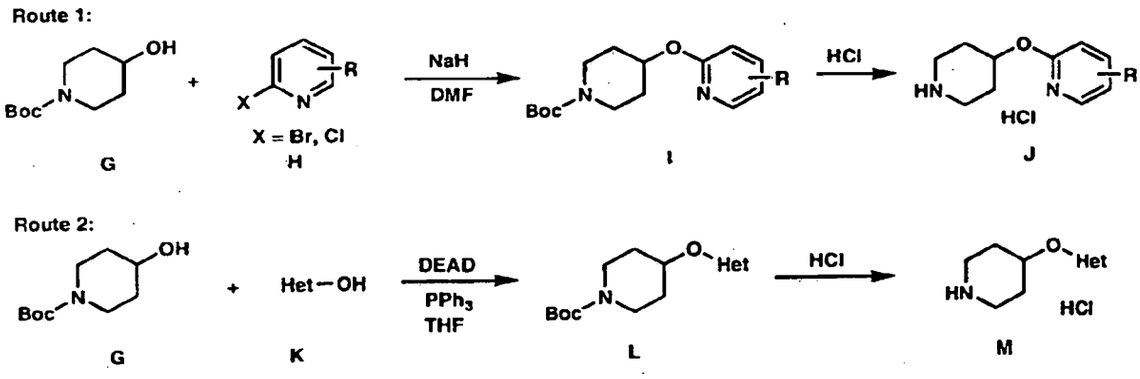
Treatment of intermediate **C** with trimethylsilyl diazomethane gave the corresponding methyl ester **D.** Deprotection of the piperidine nitrogen afforded compounds of type **E**, which were further elaborated on the piperidine nitrogen, alkene, and methyl ester yielding final products of type **F**. Additional modifications on

the piperidine substituents may also have been performed; including amide formation, ester hydrolysis, and coupling reactions to form C-N, C-O, and C-C bonds.

Compounds of this invention are exemplified in the following examples, which should not be constructed as limiting the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.

Separation of racemates: Racemic intermediates and/or final compounds were separated (resolved) to yield optically enriched compounds using chiral HPLC. This separation could be performed at different stages of the synthesis or with the final products. Upon testing in biochemical or biophysical assays the more active isomer typically exhibited twice the potency (one-half of the racemic IC_{50} and/or Ki) of the racemic mixture. Representative separation conditions include: Chiral HPLC Column: ChiralPak AD-5cm 20μ; Mobile phase: Hexane/ Isopropanol or Hexane/ Ethanol; Conditions: 25 mL/min, 25 °C. Please refer following compounds **27** and **30** for some examples. The chirality of the active isomer was determined by X-ray crystallography. NMR experiments also supported the stereochemical assignments.

Scheme 2: General protocol to prepare 4-ArO substituted piperidines



Route 1:

To a solution of 1.0 eq of alcohol **G** in DMF, 1.2 eq of sodium hydride was added. The reaction solution is stirred at room temperature for 15 mins and then 1.0 eq of Halo-pyridine **H** was added. The reaction mixture was stirred at room

temperature overnight and then H_2O was added to quench the reaction. After standard aqueous work up and purification, the desired ether **I** was obtained.

To a solution of 1.0 eq of ether **I** in MeOH, 5 eq of 4M HCl in dioxane was added. The reaction solution is stirred at room temperature for 2 hours. Removal of solution gave the desired piperidine HCl salt **J**.

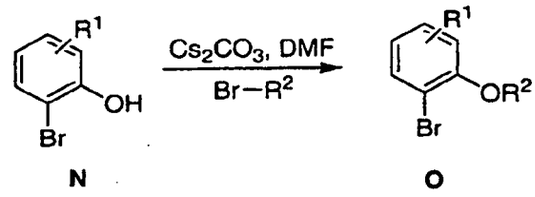
Route 2:

At 0 °C, to a solution of 1.0 eq of alcohol **G**, 1.0 eq of hydroxyl-heterocycle **K** and 1.3 eq of PPh_3 in dry THF, 1.3 eq of DEAD was added dropwise. The reaction solution was stirred at room temperature overnight. After standard aqueous work up and purification using silica gel chromatography, the desired ether **L** was obtained.

To a solution of 1.0 eq of ether **L** in MeOH, 5 eq of 4M HCl in dioxane was added. The reaction solution is stirred at room temperature for 2 hours. Removal of solution gave the desired piperidine HCl salt of **M**.

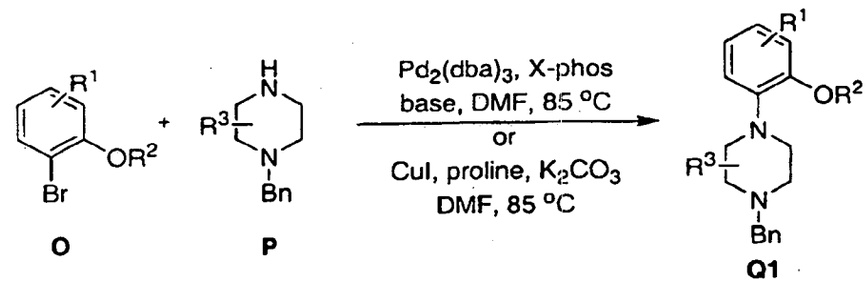
Scheme 2: General protocol to prepare substituted N-aryl-piperazines

Aryl amination Route



N **O**

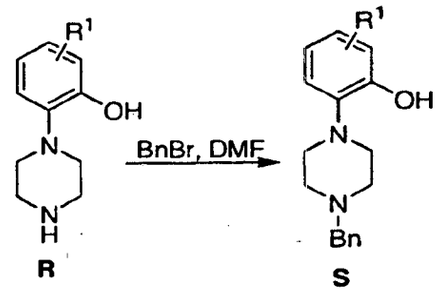
To a stirring solution of **N** (1.0 eq) and Cs_2CO_3 (3.0 eq) in DMF (0.1 M) was added Br-R^2 (1.1 eq) and the reaction stirred at room temperature 16h. The salts were removed by filtration, the reaction mixture concentrated *in vacuo*, and purified by flash silica gel chromatography to give **O**.



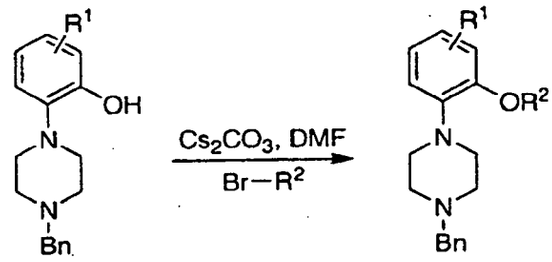
Method 1: To $Pd_2(dba)_3$ (0.05 eq), X-phos (0.25 eq), and base (typically K_3PO_4, Cs_2CO_3, or NaOtBu) (2 eq)) under argon was added a solution of **O** (1.5 eq) and **P** (1.0 eq) in DMF (0.1 M) and the reaction mixture heated to 85 °C for 16 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through celite, concentrated *in vacuo*, and purified by flash silica gel chromatography to give **Q1**.

Method 2: To CuI (0.10 eq), proline, (0.40 eq), and K_2CO_3 (2 eq)) under argon was added a solution of **O** (1.0eq) and **P** (1.5 eq) in DMF (0.1 M) and the reaction mixture heated to 90 °C for 16h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through celite, concentrated *in vacuo*, and purified by flash silica gel chromatography to give **Q1**.

Hydroxylphenylpiperazine Route



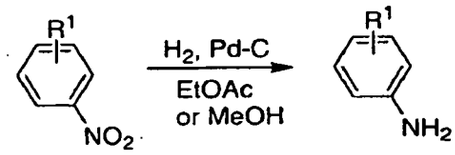
To a stirring solution of **R** (1.0 eq) in DMF (0.1 M) was added BnBr (1.0 eq) and the reaction mixture stirred at room temperature 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and used without further purification.



S **Q2**

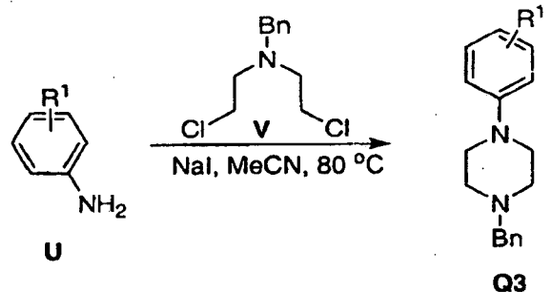
To a stirring solution of **S** (1.0 eq) and Cs_2CO_3 (3.0 eq) in DMF (0.1 M) was added Br-R^2 (1.1 eq) and the reaction stirred at room temperature or heated to 55 °C 16 h. The salts were removed by filtration, the reaction mixture concentrated *in vacuo*, and purified by flash silica gel chromatography to give **Q2**.

Piperazine Cyclization Route



T **U**

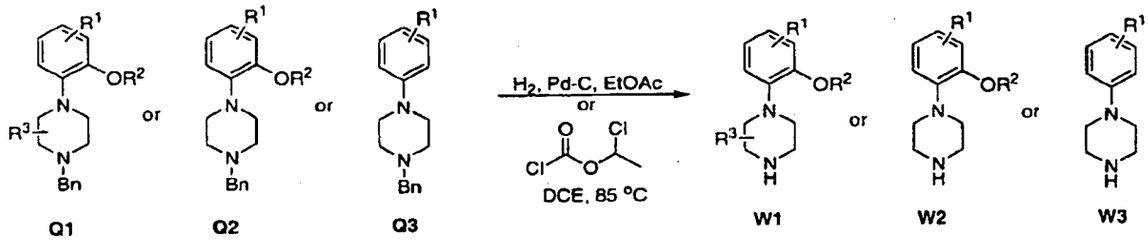
To a stirring solution of **T** (1.0 eq) in ethyl acetate (0.1 M) was added 5% palladium on carbon (20 wt %), the reaction vessel was purged with hydrogen, and stirred under ballon-pressure hydrogen for 2 h. The reaction mixture was filtered through celite, concentrated *in vacuo*, and used without further purification.



U **Q3**

To a stirring solution of **U** (1.0) and **V** (1.1) in acetonitrile (0.1 M) was added sodium iodide (0.2 eq) and the reaction mixture heated to 80 °C 16h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel chromatography to give **Q3**.

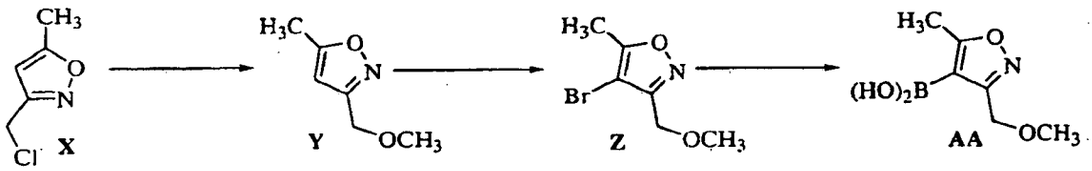
General Deprotection of 1-benzyl-4-arylpiperazines



Method 1: To a stirring solution of **Q** (1.0 eq) in ethyl acetate (0.1 M) was added 5% palladium on carbon (40 wt %), the reaction vessel was purged with hydrogen, and stirred under ballon-pressure hydrogen for 16h. The reaction mixture was filtered through celite, and concentrated *in vacuo*, to give **W** which used without further purification

Method 2: To a stirring solution of **Q** (1.0 eq) in 1,2-dichloroethane (0.1 M) at room temperature was added 1-chloroethyl chloroformate (4 eq) and the reaction mixture heated to 85 °C 16 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, redissolved in ethanol (0.1 M), and heated to 85 °C 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, diluted with ethyl acetate, washed with 10% NaOH, dried (Na_2SO_4), the solvent evaporated to give **W** which was used without further purification.

Scheme 3: Preparation of aryl boronic acid examples **AA**, **AB**, **AE** and **AF**

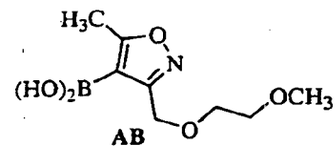


3-Methoxymethyl-5-methylisoxazole (Y): Sodium methoxide (30% in methanol, 7.46 mmol) was added to 3-chloromethyl-5-methyisoxazole (491 mg, 3.73 mmol) in methanol (4 mL) at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature then heated to reflux for 3 h. After cooling to room temperature the reaction was diluted with ether (75 mL) and washed with saturated aqueous ammonium chloride (15 mL), water (15 mL), and brine (15 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to provide 362 mg (76% yield) of 3-methoxymethyl-5-methyl isoxazole as a clear liquid

which was used in the next step without further purification: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.02 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H).

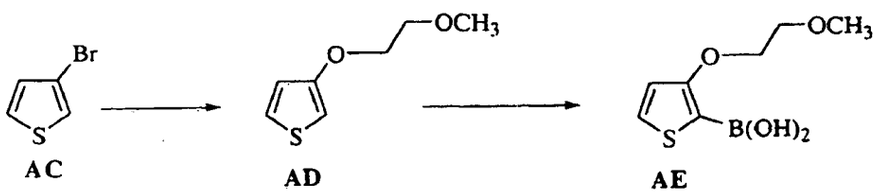
4-Bromo-3-methoxymethyl-5-methylisoxazole (Z): *N*-bromosuccinimide (590 mg, 3.31 mmol) was added to 3-methoxymethyl-5-methyisoxazole (351 mg, 2.76 mmol) in DMF (3.5 mL) at room temperature under nitrogen. The reaction was heated at 60 °C for 15 h then allowed to cool to room temperature. Ether (50 mL) was added to the reaction mixture, then washed with water (3 x 10 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL), and brine (10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to provide 526 mg (92% yield) of 4-bromo-3-methoxymethyl-5-methylisoxazole as a clear liquid which was used in the next step without further purification: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.50 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

3-methoxymethyl-5-methylisoxazole-4-boronic acid (AA): *n*-Butyl lithium (2.5 M in hexanes, 2.20 mmol) was added dropwise to 4-bromo-3-methoxymethyl-5-methyl isoxazole (412 mg, 2.00 mmol) in THF (8 mL) at -78 °C under nitrogen. After stirring at -78 °C for 30 min triisopropylborate (564 mg, 3.00 mmol) was added dropwise. The temperature was maintained at -78 °C for 2 h then the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 h. The reaction mixture was poured into a mixture of 1N hydrochloric acid and water (1:1, 100 mL) and stirred rapidly for 1 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was triturated with hexanes (30 mL) then dried under high vacuum to provide 89 mg (29% yield) of 3-methoxymethyl-5-methyl isoxazole-4-boronic acid as a waxy tan solid which was immediately carried forward to the next reaction: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.74 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.60 (s, 2H).



AB

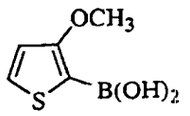
3-((2-methoxyethoxy)methyl)-5-methylisoxazol-4-boronic acid (AB): Example **AB** was prepared in a similar manner to example **AA** beginning with **X** and the sodium salt of 2-methoxy ethanol.



AC AD AE

3-(2-methoxyethoxy)thiophene (AD): Sodium metal (1.05 g, 45.8 mmol) cut into small pieces was added to 2-methoxyethanol (12 mL) at room temperature under nitrogen. The reaction was heated at 75 °C until all the sodium metal dissolved (about 45 min). 3-Bromothiophene (2.49 g, 15.3 mmol) and copper(1) bromide (0.22g, 1.53 mmol) were added to the reaction mixture and the heat was increased to 118 °C for 1.5 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and the mixture was poured into a mixture of brine and ether (1:1, 100 mL). Vigorous stirring caused an emulsion which was removed by filtration through celite washing the filter cake with ether (40 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography to afford 1.83 g of 3-(2-methoxyethoxy)thiophene (76% yield) as a clear liquid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.17 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 3, 1.5 Hz, 1H), 4.14–4.08 (m, 2H), 3.77–3.70 (m, 2H), 3.44 (s, 3H).

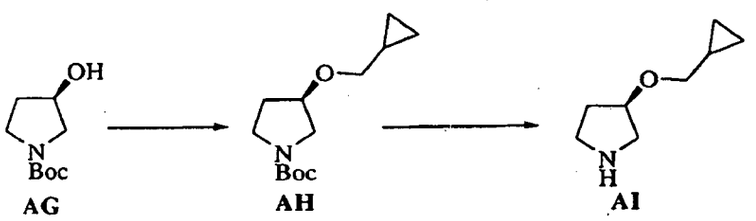
3-(2-methoxyethoxy)thiophene-2-boronic acid (AE): n-Butyl lithium (2.5 M in hexanes, 3.95 mmol) was added dropwise to **7** (568 mg, 3.59 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 ° for 30 min, 0 °C for 30 min, and room temperature for 1 h, then recooled to -78 °C and triisopropylborate (0.81 g, 4.31 mmol) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C the reaction was allowed to come to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was then poured into a mixture of 1 N hydrochloric acid and ether (1:1, 50 mL) and stirred vigorously for 0.5 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The oily residue was triturated in a mixture of ether and hexanes (1:10, 55 ml) then dried under high vacuum to provide 170 mg (23% yield) of 3-(2-methoxyethoxy)thiophene-2-boronic acid as an oily brown solid which was carried immediately forward to the next reaction: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.25–4.05 (m, 2H), 3.85–3.65 (m, 2H), 3.55–3.35 (m, 3H).



AF

3-methoxythiophen-2-boronic acid (AF): Example **AF** was prepared by metalation of commercially available 3-methoxythiophene as demonstrated in example **AE**.

Scheme 4 Synthesis of pyrrolidine building block example **AI**



AG AH AI

(R)-*t*-Butyl 3-(cyclopropylmethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (AH): Sodium hydride (60% in mineral oil, 128 mg, 3.20 mmol) was added in one portion to pyrrolidine **AG** (500 mg, 2.67 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) at room temperature under nitrogen. Gas evolution was noted and the reaction mixture was stirred vigorously for 0.5 h. Bromomethylcyclopropane (721 mg, 5.34 mmol) was added dropwise and the mixture stirred for 60 h. Excess sodium hydride was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride (4 mL) and the mixture poured into water and ether (1:1, 30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ether (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with water (3 × 15 mL) and brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography to afford 352 mg of (R)-*t*-butyl 3-(cyclopropylmethoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (**AH**): (76% yield) as a clear oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.50–3.20 (m, 4H) 3.24 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10–1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.10–0.90 (m, 1H), 0.51 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 0.17 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 2H).

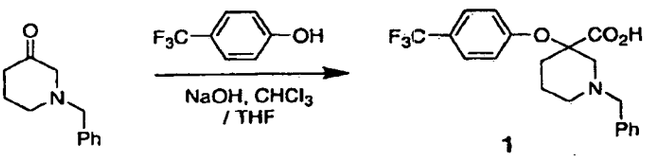
(R)-3-(cyclopropylmethoxy)pyrrolidine (AI): Anhydrous hydrochloric acid (4 M in 1,4-dioxane, 2 mL) was added to pyrrolidine **AH** (352 mg, 1.46 mmol) in DCM (2 mL) at room temperature. After 1 h the reaction was evaporated to dryness and the residual HCl was removed by suspending the white solid in chloroform and evaporating the solvent in vacuo (repeated 4 times). The white solid was dried under

vacuum to provide 264 mg of (R)-3-(cyclopropylmethoxy)pyrrolidine **AI** (quantitative yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (s, 1H) 9.66 (s, 1H), 4.24 (s 1H), 3.55–3.20 (m, 4H) 3.28 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 2.25–1.90 (m, 2H), 1.12–0.95 (m, 1H), 0.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.32–0.11 (m, 2H).

EXAMPLE 1

Compound 1:

1-Benzyl-3-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-piperidine-3-carboxylic acid



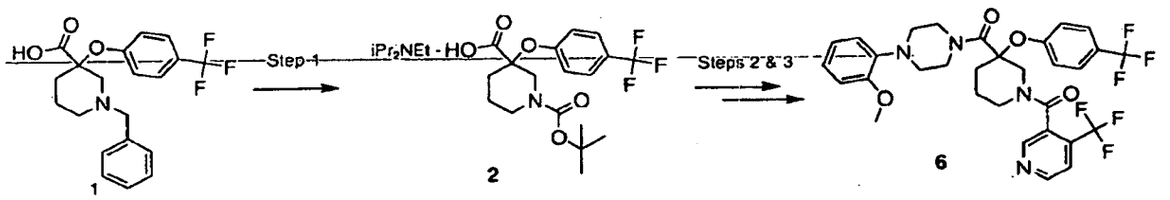
1

1-Benzyl-3-piperidone HCl salt hydrate (33 g, 0.135 mol) was suspended in methylene chloride (200 mL), and triethylamine (21 mL, 0.15 mol) was added to the suspension; which was stirred for three hours. The resultant mixture was washed with H_2O (200 mLX 2) and 300 mL of brine, then dried over magnesium sulfate, filtered, and the methylene chloride was removed to give 1-Benzyl-3-piperidone.

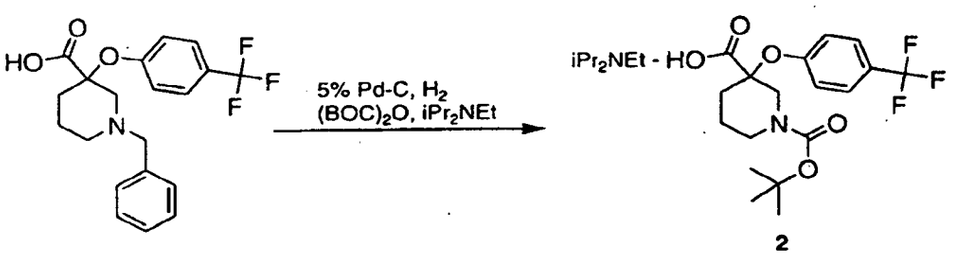
Sodium hydroxide (12.1 g, 0.302 mol) was added to stirred solution of 4-hydroxybenzotri-fluoride (5.5 g, 0.034 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (165 mL). After 3 h, 1-benzyl-3-piperidone (25.6 g, 0.135 mol) was added to the mixture, the mixture was cooled to 0 °C and anhydrous chloroform (16.5 mL, 0.21 mol) was added dropwise. The reaction mixture was maintained at 0 °C for one hour, allowed to warm to 40 °C for 2~3 h, then stirred overnight at room temperature. Tetrahydrofuran was removed under reduced pressure. The residue was suspended in water (150 mL) and washed with diethyl ether (150 mL). The aqueous layer was acidified with 6 N hydrochloric acid to pH 7, filtered and washed with methylene chloride to give compound **1** as the desired material. (observed $[M + H]^+$: 380.2).

Compound 6:

[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[3-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-1-(4-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl)-piperidin-3-yl]-methanone

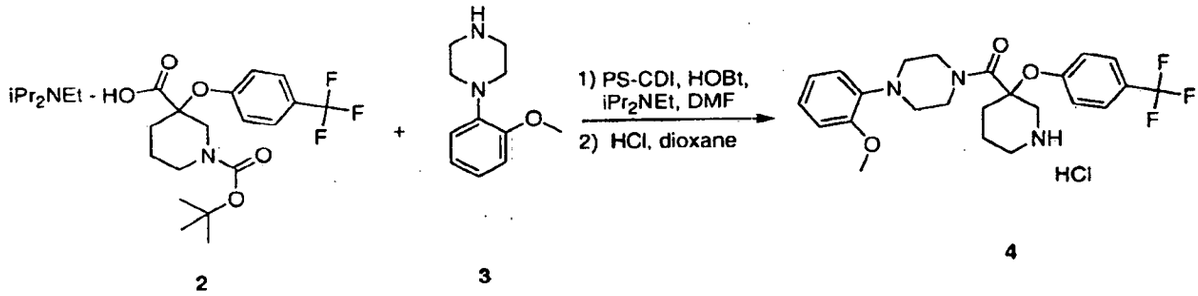


Step 1:



To **1** (1 eq, 18 mmol, 6.9 g) and N,N-diisopropylethylamine (5 eq, 91 mmol, 15.8 mL) completely dissolved in 25% ethanol/75% ethyl acetate (400 mL) was added a solution of di-tertbutyl dicarbonate (1 eq, 18 mmol, 4.0 g) in ethyl acetate (50 mL) followed by 5% palladium on carbon (30 wt %, 2.0 g) at room temperature. The reaction vessel was sealed with a septum, purged with argon, and hydrogen gas was bubbled through the solvent for 2 minutes. The reaction mixture was stirred under a hydrogen gas atmosphere at room temperature for 15 hours, then filtered through celite and concentrated *in vacuo* to give **2** as an off-white solid in the form of the corresponding diisopropylethylammonium salt which was used without further purification.

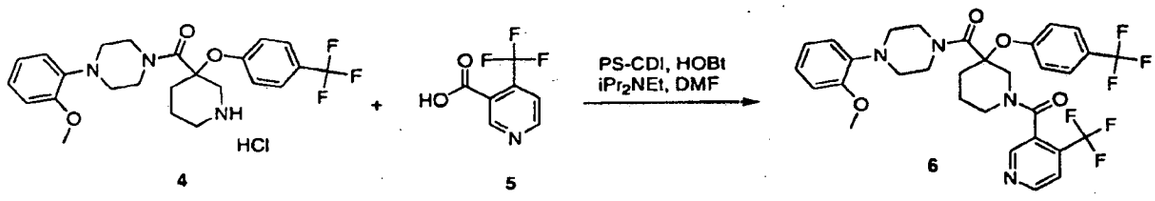
Step 2:



2 3 4

To **2**, the product of step 1, (0.1 mmol) in N,N-dimethylformamide (0.67 mL) and N,N-diisopropylethylamine (3.0 eq, 0.3 mmol, 52 µL) was added 1-hydroxybenzotriazole (1.0 eq, 0.1 mmol, 14 mg), **3** (1.5 eq, 0.15 mmol, 29 mg), and polystyrene-bound carbodiimide resin, loading: 1.3 mmol/g (3.0 eq, 0.3 mmol, 231 mg). The mixture was shaken overnight at room temperature and scavenged with MP-trisamine and MP-isocyanate resins (excess) in tetrahydrofuran (3 mL) for 2 h. The resins were removed by filtration and the solvent removed *in vacuo*. The crude reaction mixture was dissolved in 4N hydrochloric acid in 1,4-dioxane (3 mL) and shaken at room temperature for 2 hours followed by evaporation *in vacuo*. The crude residue was used without further purification.

Step 3:



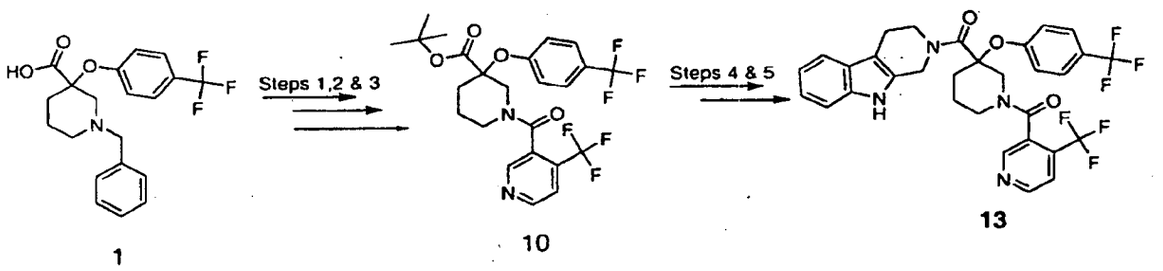
4 5 6

To **4**, the product of step 2, (1.0 eq, 0.2 mmol, 100 mg), **5** (1.5 eq, 0.3 mmol, 58 mg), and 1-hydroxybenzotriazole (1.0 eq, 0.2 mmol, 27 mg) in N,N-dimethylformamide (6.7 mL) and N,N-diisopropylethylamine (4.0 eq, 0.8 mmol, 140 µL) was added polystyrene-bound carbodiimide resin, loading: 1.3 mmol/g (3.0 eq, 0.6 mmol, 462 mg) and shaken overnight at room temperature. The resin was removed by filtration, the solvent removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by HPLC-MS to give the target compound **6**, of preparation 1 as the TFA-salt. The solid was dissolved in an acetonitrile/ H_2O solution (1:1, 1.0 mL total) and 1.0 N hydrochloric acid (200 mL) and

lyophilized to give the target compound of preparation 1 in the form of the corresponding hydrochloric acid-salt (observed $[M + H]^+$: 637.2)

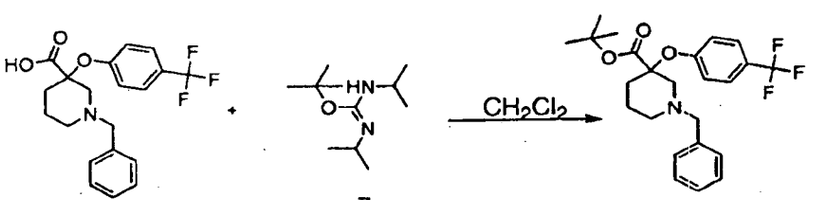
Compound 13:

(1,3,4,9-Tetrahydro-b-carbolin-2-yl)-[3-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-1-(4-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl)-piperidin-3-yl]-methanone



1 10 13

Step 1:

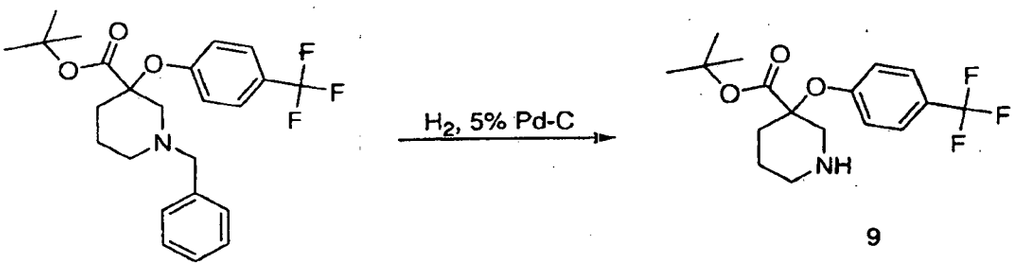


1 7 8

To **1** (1.0 eq, 18 mmol, 7.0 g) suspended in methylene chloride (100 mL) was added **7** [reference: Mathias, L.J. *Synthesis* **1979**, 561-579] (1.35 eq, 25 mmol, 5.0 g) in methylene chloride (20 mL), the reaction mixture stirred at room temperature for one hour, then heated to reflux for three hours. Upon cooling to room temperature, additional **7** was added as necessary to push the reaction to completion with stirring overnight at room temperature. The precipitate was removed by filtration through celite and the solvent removed *in vacuo*. The filtrate F was further purified by silica gel flash column chromatography (100% CH_2Cl_2) and gave **8** as a colorless oil (5.76 g).

99

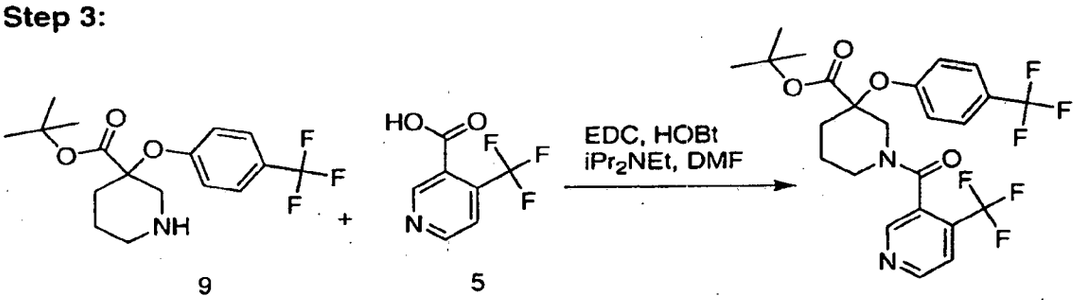
Step 2:



8 9

To **8** (1.0 eq, 9.4 mmol, 4.1 g) in ethylacetate (47 mL) added 5% palladium on carbon, purged the flask with argon, then purged with hydrogen gas. The reaction mixture was stirred under a hydrogen gas atmosphere (at balloon pressure) overnight, then filtered through celite, and the solvent removed *in vacuo* to give **9** as a brown oil which was used without further purification.

Step 3:

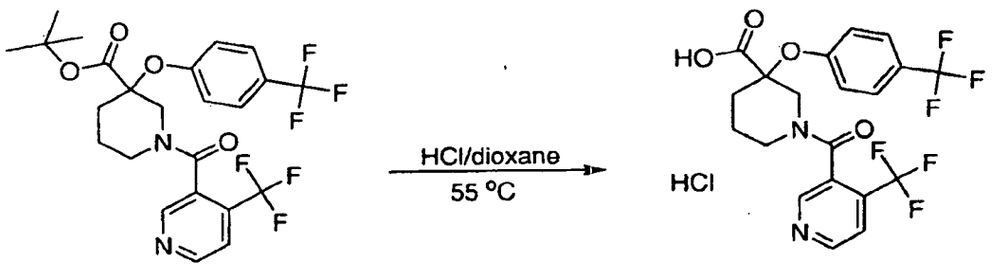


9 5 10

To **9** (1.0 eq, 2.5 mmol, 860 mg), 1-hydroxybenzotriazole (0.5 eq, 1.25 mmol, 168 mg), and **5** (1.1 eq, 2.74 mmol, 523 mg) in N,N-dimethylformamide (25 mL) and N,N-diisopropylethylamine (3 eq, 7.5 mmol, 1.3 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.3 eq, 3.2 mmol, 621 mg) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was further purified by silica gel flash column chromatography in a methylene chloride/ethylacetate solution (20:1) and gave **10** as a light brown oil (988 mg)

100

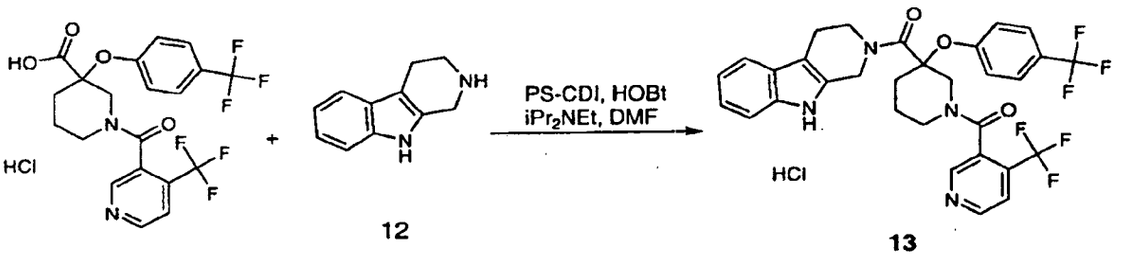
Step 4:



10 11

To **10** (1.0 eq, 1.9 mmol, 987 mg) was added 4N hydrochloric acid in 1,4-dioxane (10 mL) and the reaction mixture was stirred and heated to 55 °C for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* to give **11,** which was used without further purification.

Step 5:

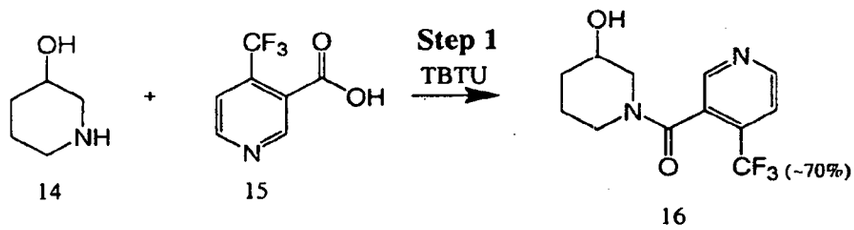


11 12 13

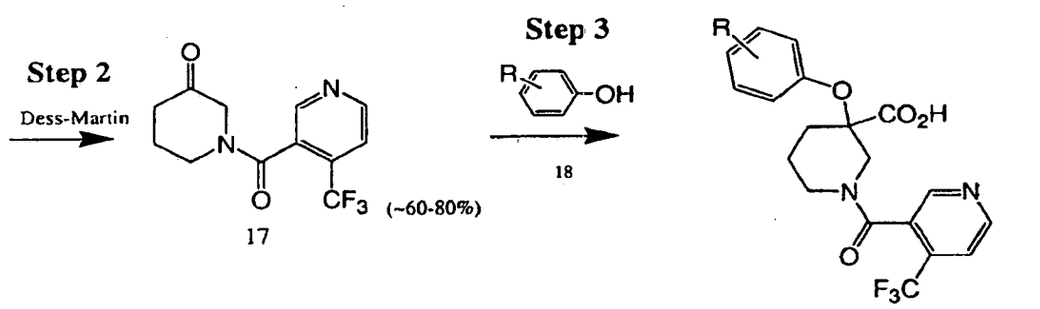
To polystyrene-bound carbodiimide resin, loading: 1.3 mmol/g (3.0 eq, 0.09 mmol, 69 mg) was added **11** (1.0 eq, 0.03 mmol, 15 mg), **12** (1.3 eq, 0.04 mmol, 7 mg), and 1-hydroxybenzotriazole (1.0 eq, 0.03 mmol, 4 mg) in N,N-dimethylformamide (1 mL) and N,N-diisopropylethylamine (5.0 eq, 0.15 mmol, 26 µL) was added and shaken overnight at room temperature. The resin was removed by filtration, the solvent removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by HPLC-MS to give target compound of preparation 2 as the TFA-salt. The solid was dissolved in acetonitrile /H_2O (1:1, 1.0 mL total) and 1.0 N hydrochloric acid (200 µL) and lyophilized to give target compound **13** of preparation 2 in the form of the corresponding hydrochloric acid-salt (observed $[M + H]^+$: 617).

EXAMPLE 2

Alternative Reaction Route to compound 19, which is similar to compound 11 above:



14 15 16

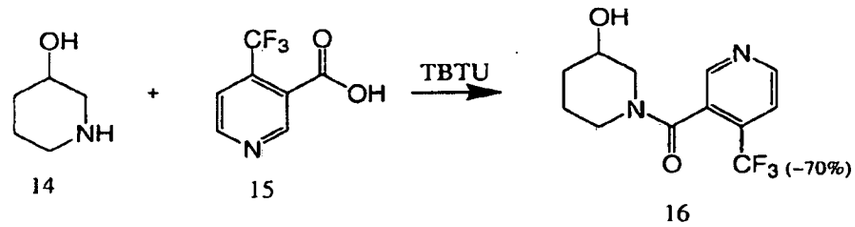


17

R= at least one Br, Cl, F, CN, t-Bu

19

Step 1:



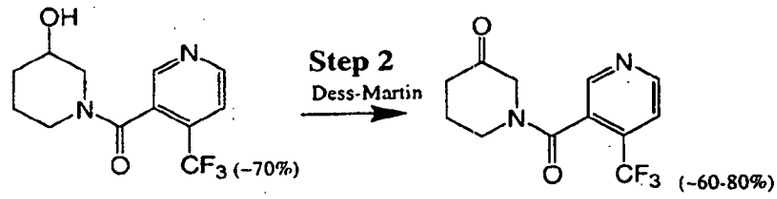
14 15 16

4-(Trifluoromethyl)nicotinic acid 15 was dissolved in 20 mL of dimethyl formamide, followed by the addition of O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (3.3 mmol, 1.06 g) and triethylamine (TEA) (3.3 mmol, 460 μL). The mixture was cooled to 0 °C, and then 3-Hydroxypiperidine 14 was added. The cooled mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The solvent was removed under vacuum. The resulting residue was dissolved in 100 mL of ethyl acetate, and it was washed with saturated sodium bicarbonate and brine successively. The solution was then dried over magnesium sulfate. Removal of the solvent gave a crude product 16 which was

102

purified through a silica gel column chromatography (EtOAc/Hexane=1:1) (yield, 0.58 g)

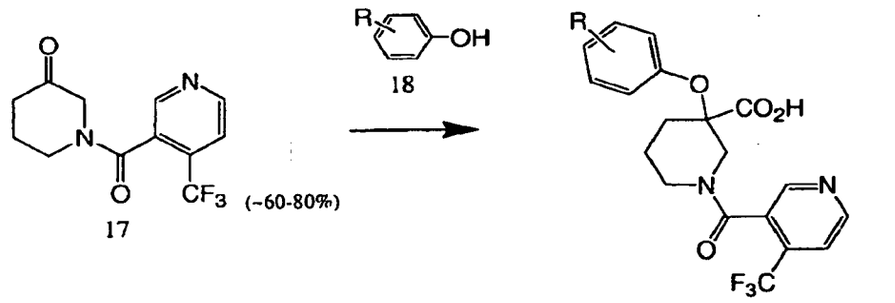
Step 2:



16 17

To compound **16** (0.58 g) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C was added Dess-Martin periodinane slowly (3 mmol, 1.27 g). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with 30 mL of dichloromethane followed by the addition of 30 mL of saturated sodium bicarbonate with stirring. The mixture was filtered through celite and the solution was extracted with ethyl acetate twice (2 x 50 mL). The organic phases were combined and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated to yield crude **17** which was purified through a silica gel column chromatography in an ethylacetate/ hexane 1:1 mixture.

Step 3:



17

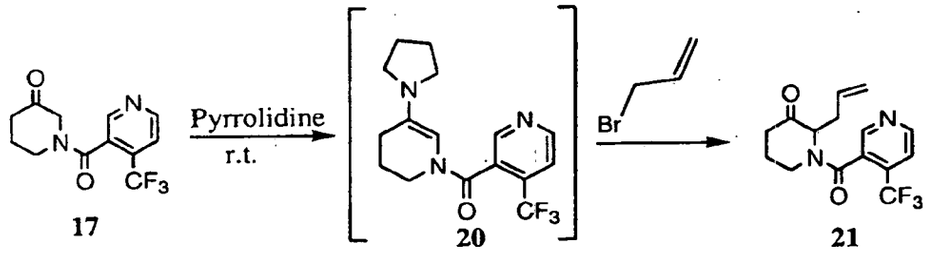
R= at least one Br, Cl, F, CN, t-Bu

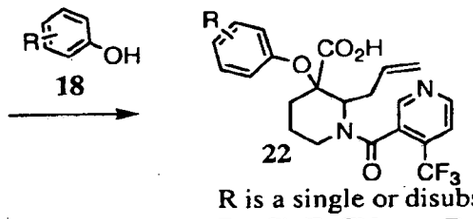
19

Sodium hydroxide (40 mg, 1mmol) was added to stirred solution of phenol (0.2 mmol) in 1 mL anhydrous tetrahydrofuran. After 0.5h, compound **17** (0.2 mmol) was added, the mixture was cooled to 0 °C and anhydrous chloroform (82 µL, 1 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was maintained at 0 °C for 1 h and then allowed to warm up to 40 °C for 2~3 h, the mixture was then stirred overnight at room

temperature. Tetrahydrofuran was removed from the mixture under reduced pressure leaving a residue. The residue was suspended in water (2 mL) and washed with diethyl ether (2 x 3 mL). The aqueous layer was acidified with 6N hydrochloric acid to pH 7, and extracted with ethyl acetate 3 times. The organic phases were combined and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated to yield crude **19** which was directly used for the next step of amide formation as discussed above.

Piperidine ring modification





R is a single or disubstitution of Br, Cl, F, CN, or t-Bu

Preparation of compound 21:

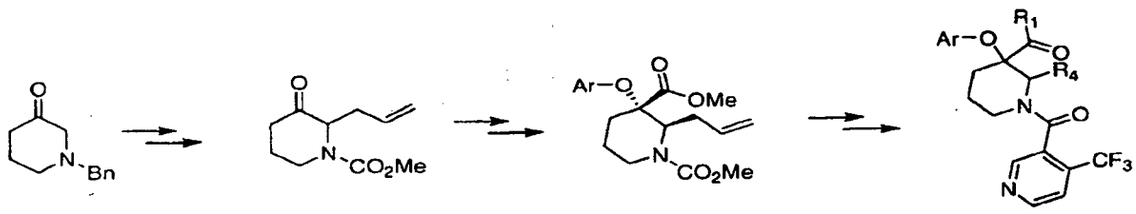
To **17** (1.7 g, 6.25 mmol) in benzene (25 mL) was added pyrrolidine. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. It was then heated and ~15 mL of solvent was distilled. To the remaining solution allyl bromide in acetonitrile (10 mL) was added and the reaction was heated at 70 °C for 16h. Solvent was evaporated, and the resulting residue was suspended in 30 mL of dilute sodium bicarbonate solution and stirred at 80 °C for 1h. The mixture was cooled to r.t. and extracted with ethyl acetate 3 times. Combined organic phases were dried over MgSO4. Evaporation of solvent to yield crude **21** which was purified by column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1:2) (yield, 800 mg, ~40%).

104

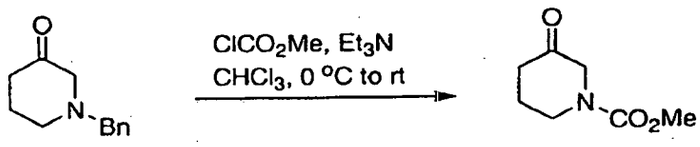
General procedure for preparation of target compound 22

Similar procedure as described above in the alternative route to compound **19**, where compound **18** was added to **17**.

EXAMPLE 3



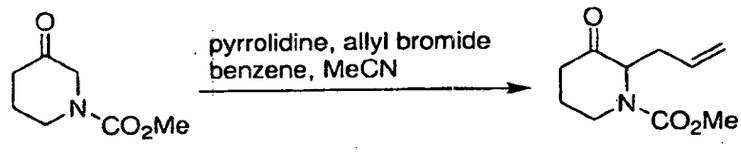
Step 1:



23

To 1-benzyl-3-piperidone HCl salt hydrate (1 eq, 0.111 mol, 25 g) completely dissolved in chloroform (100 mL) and triethylamine (1.1 eq, 0.122 mol, 17 mL) was added methyl chloroformate (1.1 eq, 0.122 mol, 9.4 mL) dropwise at 0 °C. After the dropwise addition was complete, additional methyl chloroformate (0.7 eq, 0.078 mol, 6 mL) was added, the reaction mixture warmed to room temperature, and stirred 1h. The volatiles were removed *in vacuo* and the resulting residue was taken up in 1N HCl (100 mL) and washed with hexanes (3 x 70 mL). The aqueous layer was then extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), the combined ethyl acetate layers washed with brine (1 x 50 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo* to give **23** as an orange oil (10 g), which was used without further purification. Note: If the aqueous layer retains some product, it can be completely extracted using 10% isopropyl alcohol in chloroform.

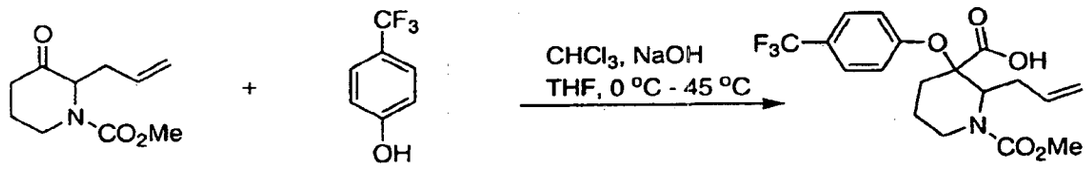
Step 2:



23 **24**

To **23** (75.1 mmol, 11.8 g) in benzene (170 mL) was added pyrrolidine (1.2 eq, 90.1 mmol, 7.5 mL) under Ar and the reaction stirred at room temperature 1.5 h. The reaction flask was then fitted with a Dean-Stark trap and heated to reflux to remove ~ 1.3 mL of water and ~ 85 mL of benzene. Upon cooling to room temperature, a solution of allyl bromide (1.3 eq, 97.6 mmol, 8.4 mL) in acetonitrile (70 mL) was added and the mixture was stirred at 70 °C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was suspended in dilute (~ 5%) aqueous sodium bicarbonate solution (75 mL) and stirred for 1 h at 80 °C. Upon cooling to room temperature, the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. Purification by flash silica gel chromatography (3:1 hexanes/ethyl acetate, visualized with PMA stain) gave **24** as a light brown oil (10.1 g).

Step 3a

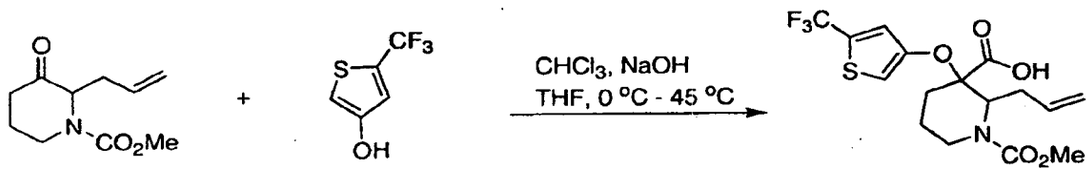


24 **25**

Dry NaOH (5 eq, 0.2 mol, 8 g) under Ar was added to 4-trifluoromethylphenol (1 eq, 40 mmol, 6.5 g) in extra dry THF (80 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. A solution of **24** (1.25 eq, 50 mmol, 10 g) in extra dry THF (20 mL) was added with stirring for 20 min at room temperature. The reaction mixture was then cooled to 0 °C, and extra dry chloroform (4.5 eq, 0.18 mol, 15 mL) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature for 2 h and heated to 45 °C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue redissolved in 200 mL of 3N NaOH and washed with diethyl ether (2 x 100 mL). The pH was adjusted to pH 1 with concentrated HCl, then the aqueous solution extracted

with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The resulting residue **25** was used without further purification.

Step 3b

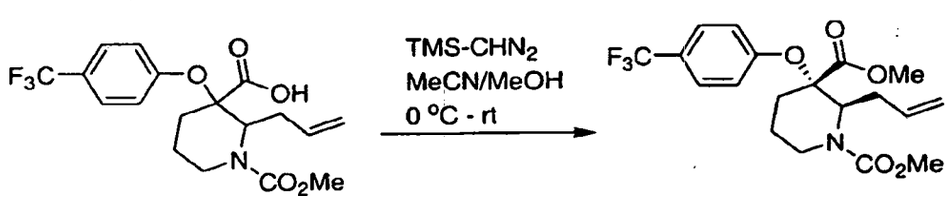


24 **24a** **26**

26 was prepared from **24** using a similar protocol described in Step 3a

To dry NaOH (5 eq, 14.6 mmol, 0.58 g) in extra dry THF (6 mL) under Ar was added 5-trifluoromethylthiophen-3-ol (**24a**, 1.25 eq, 3.65 mmol, 0.61 g) in extra dry THF (2 mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 h. The solution was cooled to 0 °C and a solution of **24** (1.0 eq, 2.92 mmol, 0.58 g) in extra dry THF (2 mL) was added with stirring for 20 min. Extra dry chloroform (4.5 eq, 13.12 mmol, 1.1 mL) was added dropwise via addition funnel over ~30 min and stirred an additional 2.5 hours at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature for 2 h, then heated to 45 °C overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue redissolved in ~20 mL of 3N NaOH and washed with diethyl ether (2 x 30 mL). The pH was adjusted to pH 1 with concentrated HCl, then the aqueous solution extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined extracts were dried over Na2SO4, filtered and evaporated. The resulting residue **26** was used without further purification.

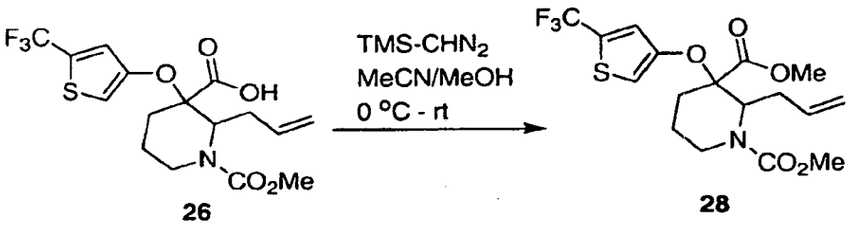
Step 4a



25 **27**

To **25** (Crude, 1.0 eq, 11.6 mmol, 4.5 g) in 1:1 acetonitrile and methanol (58 mL) at 0 °C was added a solution of trimethylsilyl diazomethane (5 eq, 58 mmol, 29 mL), the reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo*, and the crude residue purified by flash silica gel chromatography (5:1 → 3:1 hexane/ethyl acetate) to give **27** as a racemic mixture of enantiomers in the form of a pale yellow oil (~2.0 g). The enantiomers were separated by chiral HPLC to give the active enantiomer (drawn) of **27** (later-eluting peak, 540 mg). **Chiral HPLC:**Column: ChiralPak AD-5cm 20μ; Mobile phase: 90/10 hexane/isopropyl alcohol; Conditions: 40 mL/min, 25 °C

Step 4b

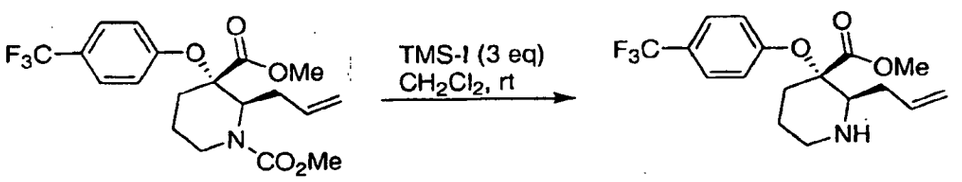


26 **28**

28 (Mixture of stereoisomers) was prepared from **26** using a similar protocol described in Step 4a

To **26** (Crude, 1.0 eq, ~1.69 mmol, ~0.7 g) in 1:1 acetonitrile and methanol (8 mL) at 0 °C was added a solution of trimethylsilyl diazomethane (4 eq, 6.78 mmol, 3.4 mL), the reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred 3 h. The solvent was removed in vacuo, and the crude residue purified by flash silica gel chromatography (5:1 to 3:1 hexane/ethyl acetate) to give **28** as a racemic mixture of enantiomers in the form of a pale yellow oil (0.6 g).

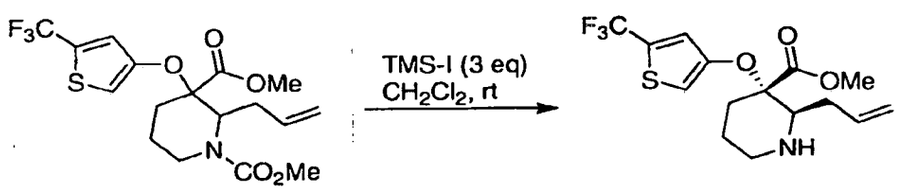
Step 5a



27 **29**

To **27** (1.0 eq, 0.287 mmol, 115 mg) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) at room temperature was added a solution of iodotrimethylsilane (3 eq, 0.86 mmol, 122 uL) in CH_2Cl_2 (1 mL) and the reaction mixture stirred at room temperature 2 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the crude residue used directly in the following reaction step.

Step 5b

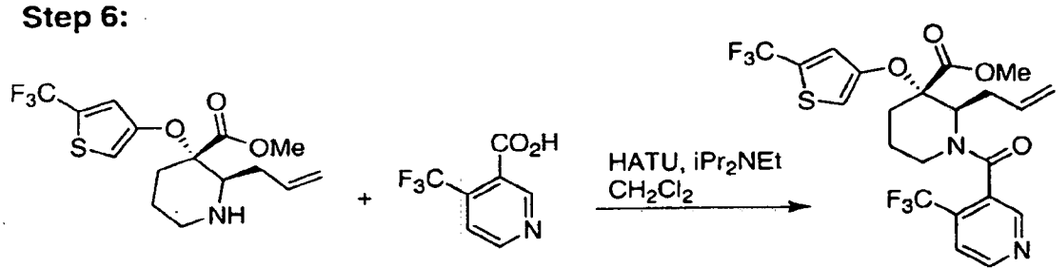


28 **30**

30 (Active isomers) was prepared from **28** using a similar protocol described in Step 5a, followed by chiral HPLC separation.

To **28** (1.0 eq, 1.24 mmol, 0.5 g) in anhydrous CH_2Cl_2 (6 mL) at room temperature was added iodotrimethylsilane (3 eq, 3.7 mmol, 0.52 mL) dropwise (30 sec) and the reaction mixture stirred at room temperature 2h. The solvent was removed in vacuo, the crude residue dissolved in EtOAc (20 mL) and 1N NaOH (15 mL), extracted with EtOAc (3 x 20 mL), dried (Na_2SO_4), and the solvent was removed in vacuo to give racemic **30** (0.44 g). The racemic material was then separated using chiral HPLC to give the active enantiomer (drawn) of **30** as the earlier-eluting peak (~ 0.2 g). Note: the chirality of the active isomer was determined using X-ray crystallography. **Chiral HPLC:** Column: ChiralPak AD-5cm 20μ; Mobile phase: 90/10 hexane/isopropyl alcohol; Conditions: 25 mL/min, 25 °C

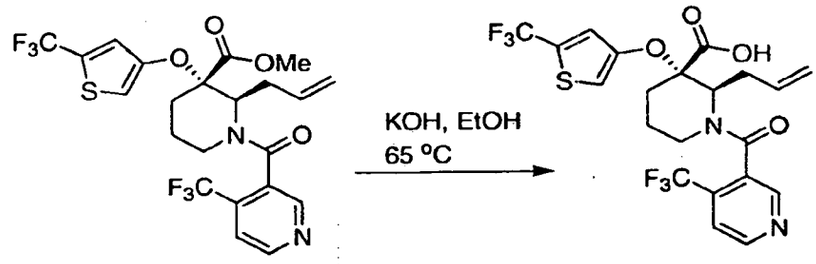
Step 6:



30 **31**

To a stirring solution of **30** (1.0 eq, 1.97 mmol, 0.68 g) and 4-trifluoromethyl nicotinic acid (1.2 eq, 2.35 mmol, 0.45 g) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C was added HATU (1.2 eq, 2.35 mmol, 0.9 g) followed by diisopropylethylamine (5 eq, 9.8 mmol, 1.7 mL). The reaction was warmed to room temperature then heated to 45 °C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue purified by flash silica gel chromatography (1:1 hexane/EtOAc) to give **31** as an orange oil (R*f* = 0.4, 0.9 g).

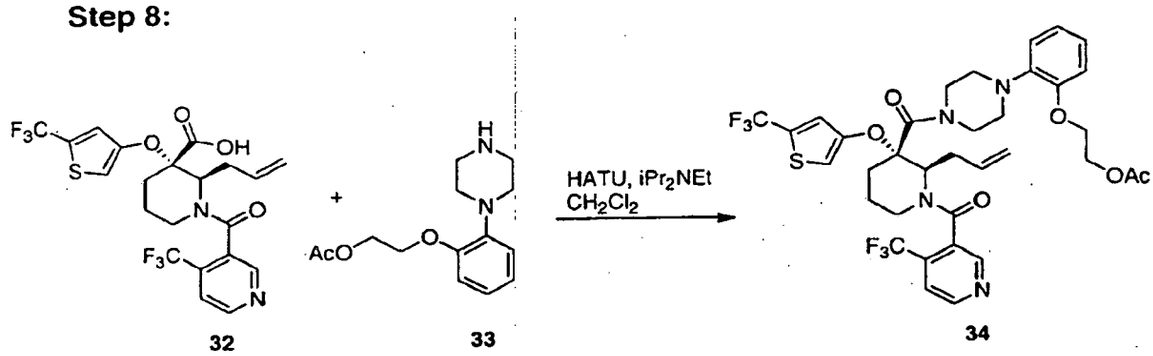
Step 7:



31 **32**

To a stirring solution of **31** (1.0 eq, 1.03 mmol, 0.54 g) in ethanol (10 mL) was added KOH pellets (5 eq, 5.15 mmol, 0.29 g) and the mixture heated to 65 °C for 2.5 h. The solvent was removed *in vacuo*, the crude residue dissolved in water (10 mL) which was acidified to pH 5 with 6N HCl, then extracted with EtOAc (3 x 20 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated *in vacuo* to give **32** as a pale red solid (0.50 g).

Step 8:

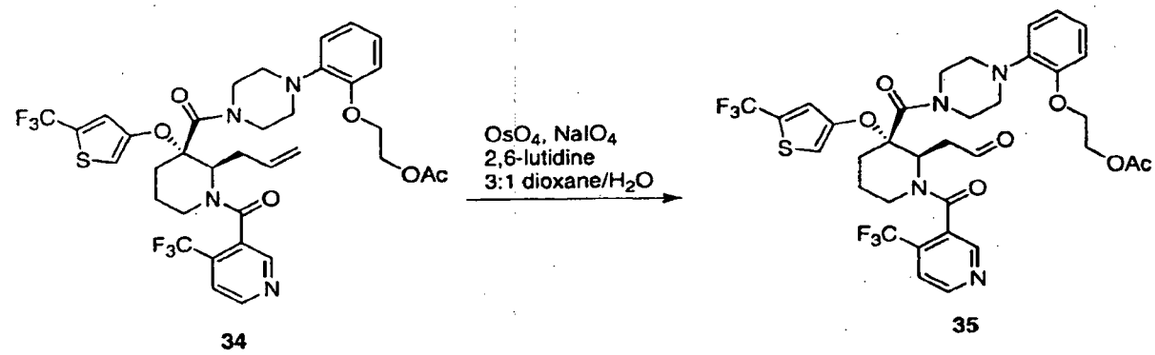


32 33 34

To a stirring solution of **32** (1.0 eq, 0.99 mmol, 0.5 g) and **33** (1.2 eq, 1.18 mmol, 0.23 g) in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature was added HATU (1.2 eq, 1.18 mmol, 0.45 g) followed by diisopropylethylamine (5 eq, 4.93 mmol, 0.85 mL). The reaction was heated to 45 °C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue purified by flash silica gel chromatography (1:1 hexane/EtOAc) to give **34** (R*f* = 0.4, 2.96 g).

Note: various amines were used for similar amidation reactions.

Step 9: alkene oxidation

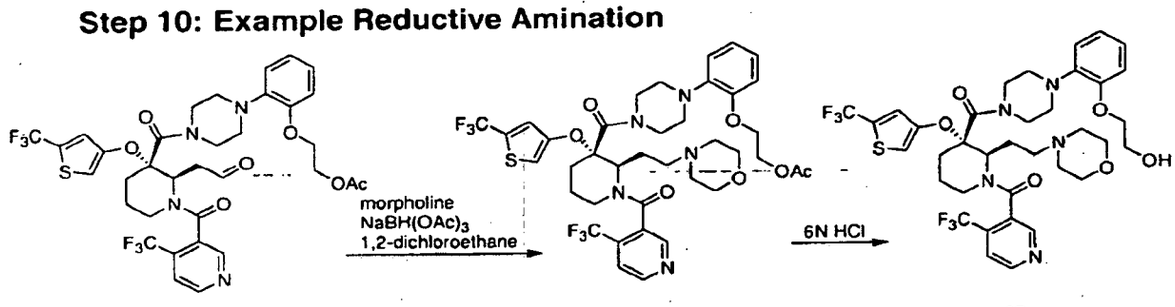


34 35

To a stirring solution of **34** (1.0 eq, 0.93 mmol, 0.7 g) in 3:1 dioxane/water (10 mL) was added 2,6-lutidine (2 eq, 1.85 mmol, 0.2 mL), Osmium tetroxide solution (0.1 eq, 0.09 mmol, 1.17 mL), then $NaIO_4$ (5 eq, 4.65 mmol, 1.0 g). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature 2.5 h then it was diluted with water (15 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The crude material was used without further purification.

Alternatively an ozonolysis-based procedure may also be employed, although the yields were usually lower.

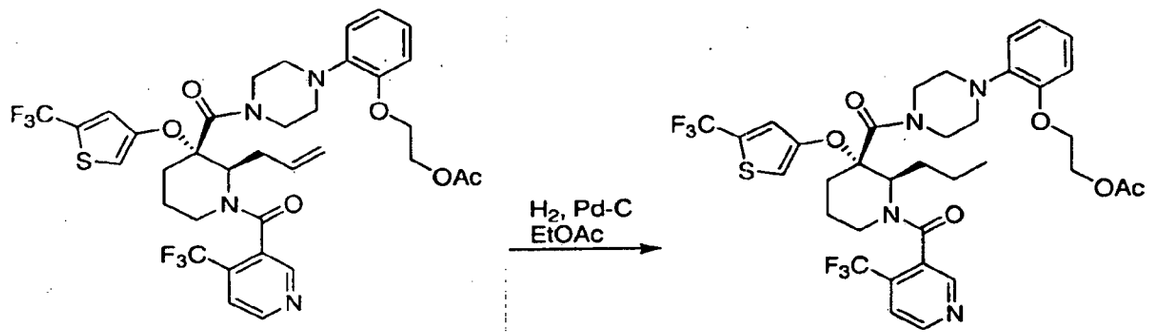
Step 10: Example Reductive Amination



35 36 37

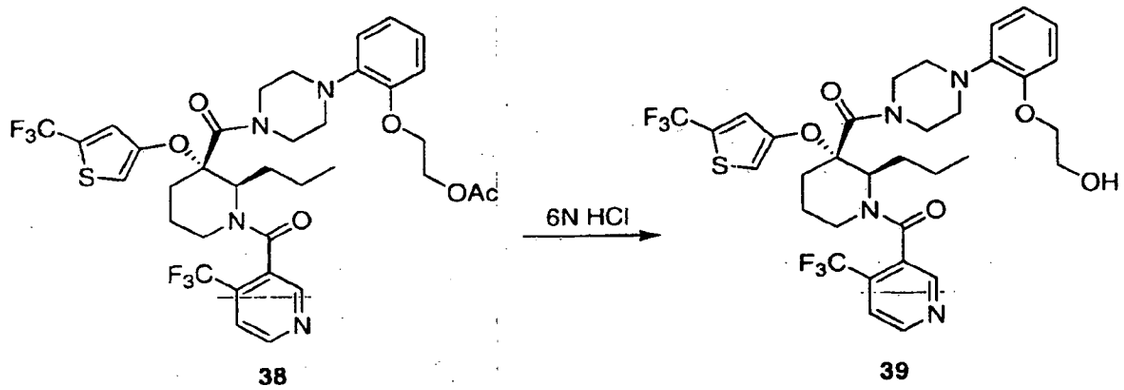
To a stirring solution of **35** (1.0 eq, 0.026 mmol, 20 mg) and morpholine (5 eq, 0.132 mmol, 11.5 mg) in 1,2-dichloroethane (1.3 mL) was added $NaBH(OAc)_3$ (5 eq, 0.132 mmol, 28 mg) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was treated with 6N HCl at 55 °C for 1 h to convert the -OAc to –OH and/or purified by HPLC-MS.

Step 11: Exemplary Route to Arylpiperazine Alkyl Amines



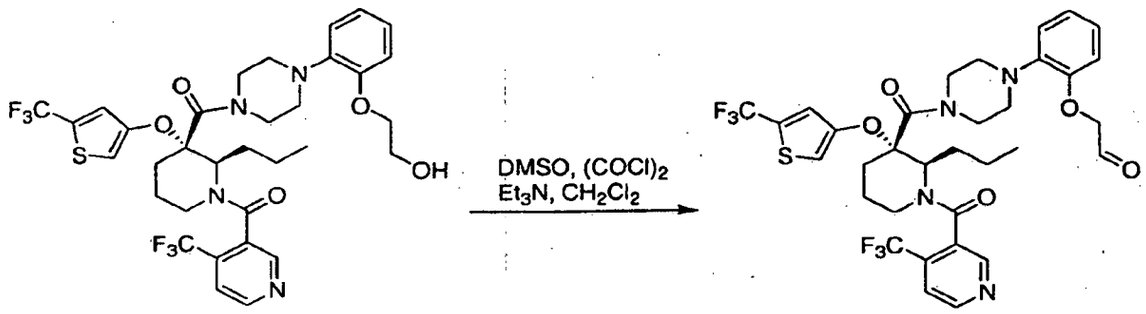
34 38

To a stirring solution of **34** (1.0 eq, 0.321 mmol, 240 mg) in EtOAc (3 mL) was added Pd-C (10 wt%, 24 mg) and the reaction mixture purged with H_2. After stirring at room temperature 2 h, the mixture was filtered through celite and concentrated *in vacuo* to give **38** (210 mg) which was used without further purification.



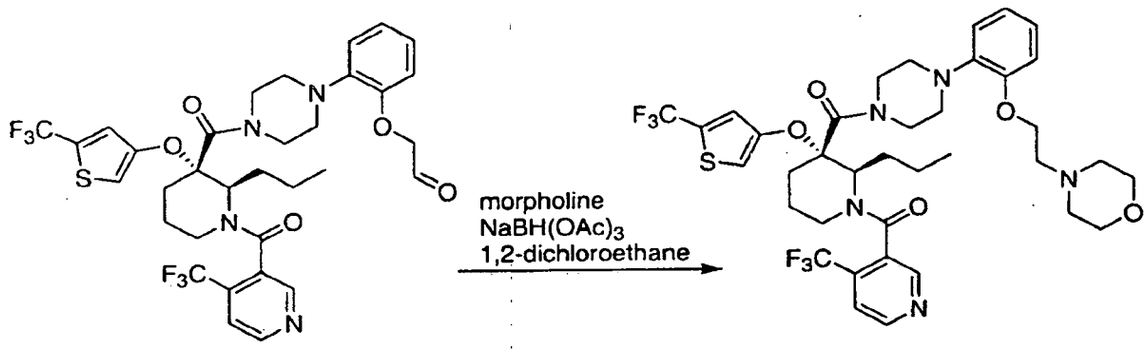
38 39

A stirring solution of **38** (1.0 eq, 0.159 mmol, 120 mg) in 6N HCl (2 mL) was heated to 90 °C for 1h then concentrated *in vacuo* to give crude **39**. To the residue in CH_2Cl_2 (10 mL) was added solid K_2CO_3 (~50 mg) and the mixture sonicated for 5 min. The salts were removed by filtration and the filtrate concentrated *in vacuo* to give **39** as a pale yellow oil (108 mg). (observed $[M + H]^+$: 715.28)



39 40

To a stirring solution of $(COCl)_2$ (2 eq, 0.302 mmol, 26 uL) in CH_2Cl_2 (3 mL) at – 78 °C was added DMSO (4 eq, 0.6 mmol, 43 uL) dropwise (~30 sec) and the solution stirred 10 min. A solution of **39** (1 eq, 0.15 mmol, 108 mg) in CH_2Cl_2 (3 mL) was then added dropwise (1 min) followed by stirring at – 78 °C for 30 min. Then Et_3N (4 eq, 0.60 mmol, 84 uL) was added, the reaction mixture warmed to 0 °C, and stirred an additional 30 min. The reaction mixture was concentrate *in vacuo* and used without further purification.

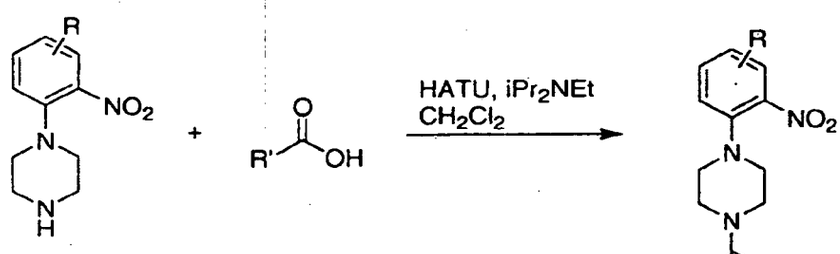


40 41

To a stirring solution of **40** (1.0 eq, 0.014 mmol, 10 mg) and morpholine (4 eq, 0.056 mmol, 5 mg) in 1,2-dichloroethane/acetic acid (1 mL/1 drop) was added $NaBH(OAc)_3$ (4 eq, 0.056 mmol, 12 mg) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue purified by HPLC-MS to give **41**. (observed $[M + H]^+$: 784.46)

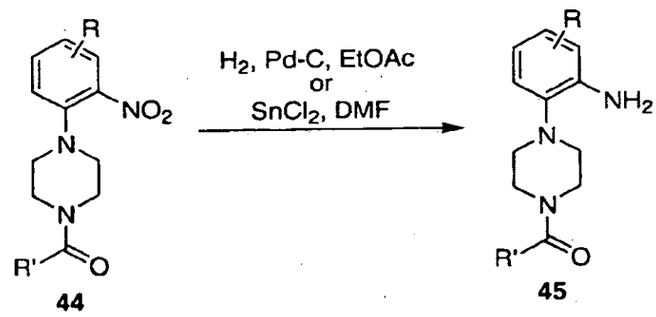
EXAMPLE 4

General scheme to prepare *ortho*-N-Acyl arylpiperazine related target compounds



42 43 44

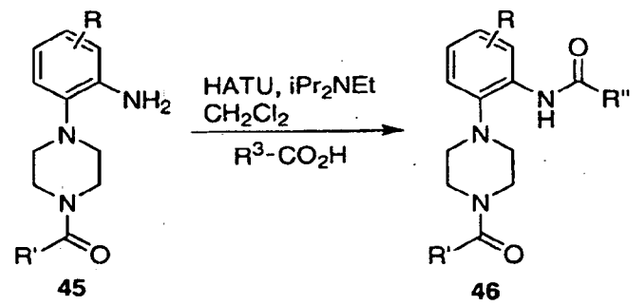
To a stirring solution of **42** (1.2) and **43** (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.1 M) and iPr_2NEt (5 eq) was added HATU and the reaction mixture stirred 2-16h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel chromatography to give **44**.



44 45

Method 1: To a stirring solution of **44** (1.0 eq) in ethyl acetate (0.1 M) was added 5% palladium on carbon (20 wt %), the reaction vessel was purged with hydrogen, and stirred under ballon-pressure hydrogen for 2h. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated *in vacuo* to give **45** which was used without further purification

Method 2: To a stirring solution of **44** (1.0 eq) in DMF (0.1 M) was tin (II) chloride (2 eq) and the reaction mixture stirred at room temperature 16. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue purified by flash silica gel chromatography to give **45**.

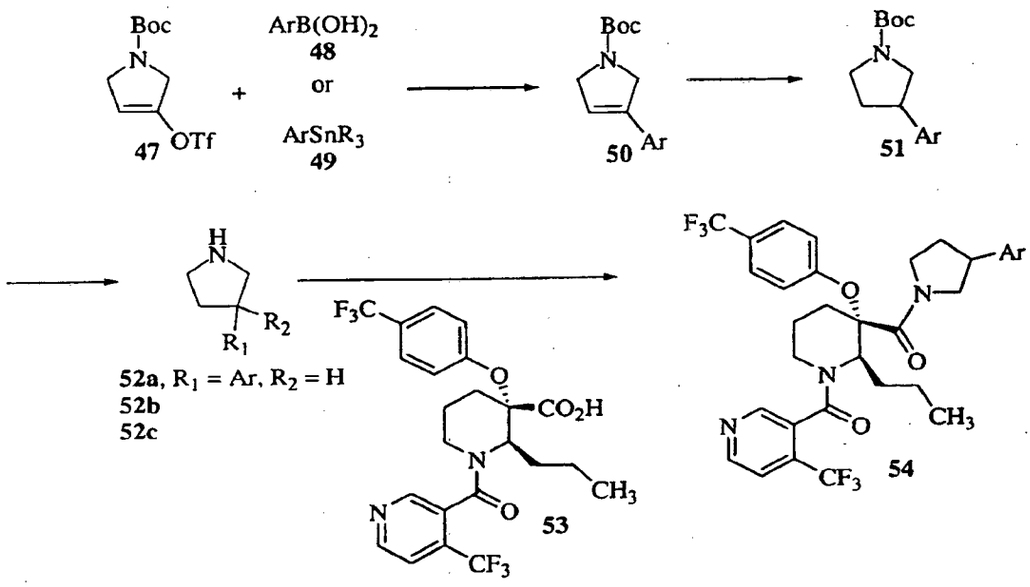


45 46

To a stirring solution of **45** (1.0) and R"-CO_2H (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.1 M) and iPr_2NEt (5 eq) was added HATU and the reaction mixture stirred 2-16h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel chromatography or HPLC-MS to give **46**.

EXAMPLE 5

General procedures for preparation Example 54



1) Suzuki coupling for preparation of 3-aryldihydropyrrole (50):

A pyrex tube or a round bottom flask charged with powdered K_3PO_4 (2.5 equiv) and $PdCl_2$(dppf) (0.05 equiv) was evacuated then backfilled with nitrogen (repeated twice). A solution containing triflate **47** (1.0 equiv) and either a commercially available or synthesized boronic acid (or ester) **48** (1.05 equiv) in 5 % aqueous 1,4-dioxane (3 mL) was added under nitrogen. The resulting mixture was heated at 55 °C until complete. The reaction was followed by TLC and completion times were typically 1-24 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The crude residue was diluted with EtOAc (5 mL) then washed with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The crude product was purified by Combi-flash or flash chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate) to afford 3-aryldihydropyrrole **50**.

2) Stille coupling for preparation of 3-aryldihydropyrrole (50):

A pyrex tube or a round bottom flask charged with KF (3.0 equiv), $PdCl_2$(dppf) (0.10 equiv) and triflate **47** (1.0 equiv) was evacuated then backfilled with nitrogen (repeated twice). 1,4-Dioxane (4 mL) was added, followed by stannane **49** (2.0 equiv) and the resulting mixture heated at 85 °C until complete. The reaction was followed by TLC and completion times were typically 3-18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was diluted with EtOAc (10 mL) and washed with water (5 mL), 10% aqueous citric acid (5 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The crude product was purified by Combi-flash or flash chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate) to afford 3-aryldihydropyrrole **50**.

General procedure for hydrogenation of 50 to 3-arylpyrollidine (51):

Compound **50** was taken up in solvent, typically methanol or a mixture of methanol and acetic acid (2:1) then sparged with nitrogen. Then under a bed of nitrogen the catalyst chosen from 5% Pd/C, 10% Pd/C or PtO_2 was added in one portion. The atmosphere over the reaction was evacuated and then backfilled with hydrogen (repeated 3 times). This could be accomplished with either a hydrogen balloon or at 50 psi in a Parr shaker. When the reaction was complete the catalyst was removed by filtration and the solvent removed *in vacuo* to afford 3-arylpyrollidine **51** which was carried forward without further purification or, if needed, purified by Combi-flash or flash chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate).

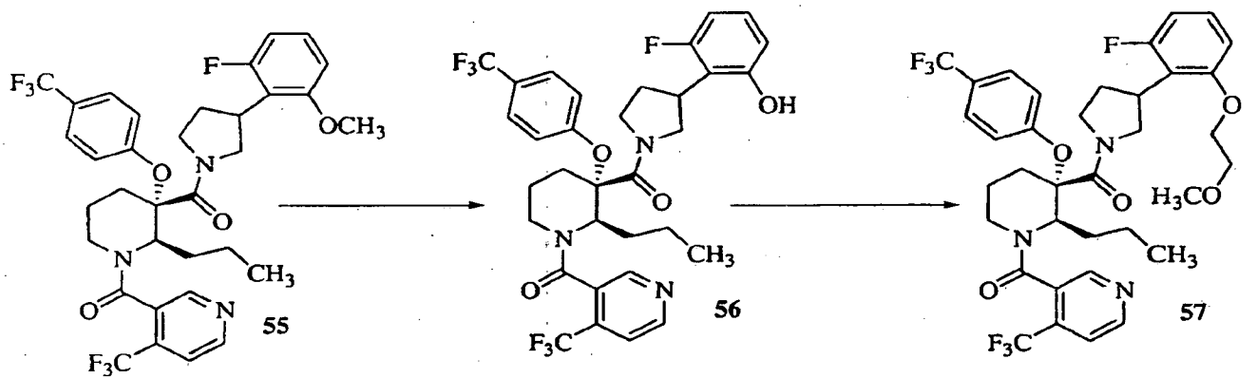
General procedure for deprotection of 51 to pyrrolidine (52):

A solution of **51** in DCM (0.5 mL) was cooled to 0 °C and a mixture of TFA/DCM (1:1, 1.0 mL) or 4 M HCl in 1,4-dioxane (0.5 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature then stirred for 30 to 60 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in DCM or toluene (5 mL) and the solvent removed *in vacuo* (repeated 2-3 times) to afford pyrrolidine **52** which was carried forward without further purification.

General procedure for coupling of acid 53 to pyrrolidine 52 providing example 54:

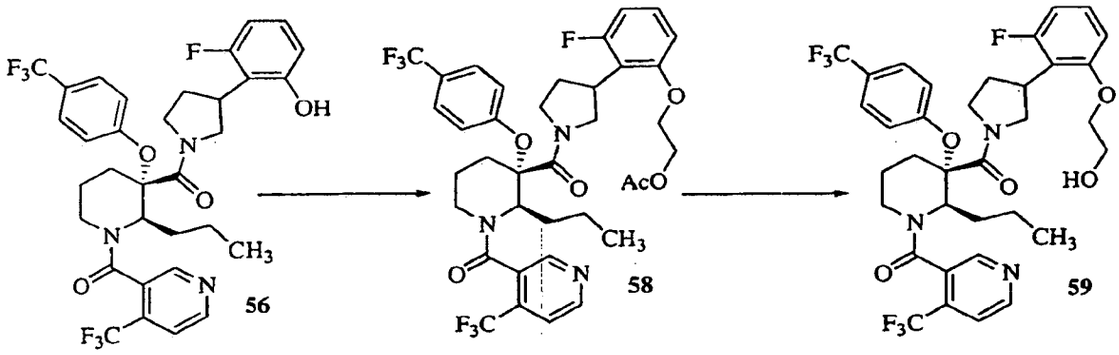
4-Methylmorpholine (5.0 equiv) was added to carboxylic acid **53** (1.0 equiv), HATU (1.2 equiv) and either 3-arylpyrrolidine **52a,** a commercially available pyrrolidine building block **52b**, or a synthesized pyrrolidine building block **52c** (1.0–2.0 equiv) and in DMF (0.4–0.6 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature under N_2. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (5 mL) and washed with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent removed *in vacuo*. The crude product was purified by C18 preparative HPLC and freeze-dried from water/acetonitrile (1:1, 2 mL) and 2N HCl (0.2 mL) to afford **54.**

Modification on Example 55



Preparation of compound 56: Sodiumthioethoxide (165 mg, 1.96 mmol) was added in one portion to **55** (134 mg, 0.20 mmol) in DMF (4.0 mL) and the resulting suspension was heated at reflux. After 3.5 h the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, additional sodiumthioethoxide (99 mg, 1.18 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux again. After 1 h the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, poured into saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The crude residue was purified by C18 preparative HPLC and freeze-dried from water/acetonitrile (1:1, 2.0 mL) and 2N HCl (0.2 mL) to afford 48 mg (37% yield) of **56** as an off-white solid: MS (ESI) *m/z* 668 $[C_{33}H_{32}F_7N_3O_4 + H]^+$.

Preparation of compound 57: To a suspension of **56** (16 mg, 0.024 mmol) and Cs_2CO_3 (12 mg, 0.037 mmol) in DMF (0.4 mL) was added 2-bromoethyl methyl ether. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then poured into saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The crude residue was purified by C18 preparative HPLC and freeze-dried from water/acetonitrile (1:1, 2.0 mL) and 2N HCl (0.2 mL) to afford 8 mg (47% yield) of **57** as a white solid.



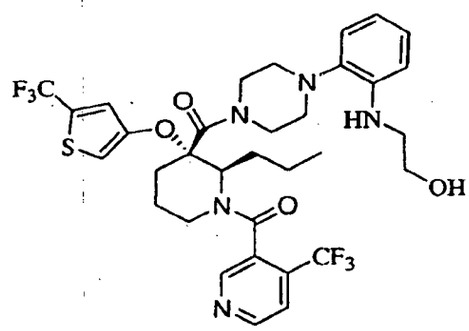
Preparation of compound 58: To a suspension of **56** (48 mg, 0.072 mmol) and Cs_2CO_3 (35 mg, 0.107 mmol) in DMF (1.0 mL) was added 2-bromoethyl acetate and the reaction mixture was stirred at room temperature under nitrogen. After 4 h the reaction mixture was poured into saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The crude residue was purified by C18 preparative HPLC and freeze-dried from water/acetonitrile (1:1, 2.0 mL) and 2N HCl (0.2 mL) to afford 32 mg (59% yield) of **58** as a white solid: MS (ESI) *m/z* 754 $[C_{37}H_{38}F_7N_3O_6 + H]^+$.

Preparation of compound 59:

59 was prepared from **58** in a similar manner as described in the **EXAMPLE 3**, where **39** was made from **38.**

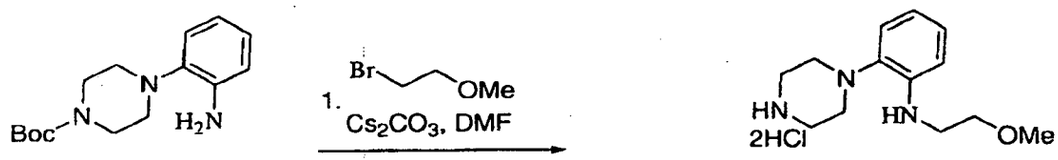
EXAMPLE 6

Compound example 60



60

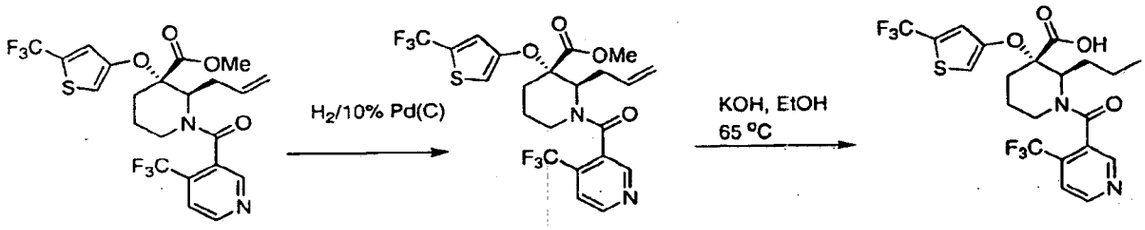
Step 1:



61 **62**

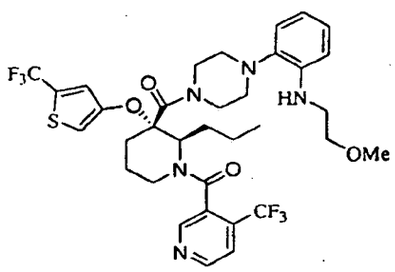
To the amine **61** (163 mg, 1 equiv.) dissolved in DMF (3 ml) added the cesium carbonate (3 equiv.) and the bromoethyl methyl ether (1.2 equiv.) and heated at 65 ^{0}C overnight. If starting material remained, additional bromide and tetra n-butyl ammonium iodide were added and the reaction mixture refluxed (2 days). The mixture was diluted with water, extracted with ethyl acetate, washed with brine (50 mL x 3), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified via flash column chromatography (Analogyx, 10-80 % ethyl acetate-hexane) to afford the Boc-protected precursor of **62** as a pale yellow oil (30 mg, 16 %) with 68 % of starting material recovered. The Boc-protected compound was dissolved in 4M HCL/Dioxane (5 mL) and stirred for 30 min at room temperature. The solvent was removed in vacuo to give **62** which was used without further purification.

Step 2:

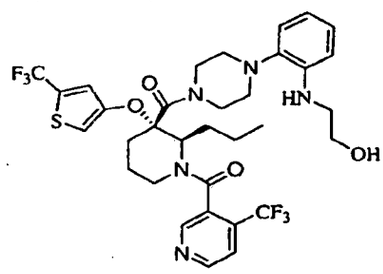


31 63 64

Acid **64** was prepared through hydrogenation of **31,** followed by the hydrolysis of methyl ester **63.** Similar reaction conditions have been used as described in the **EXAMPLE 3**, where **38** was prepared from **34** and **32** was prepared from **31** respectively.



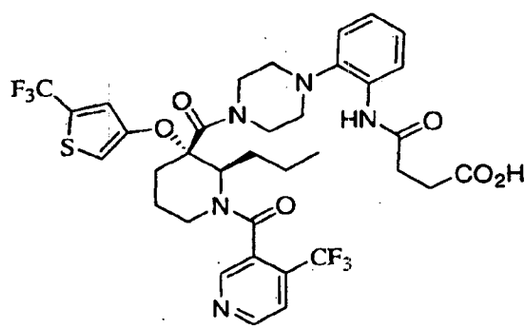
65



60

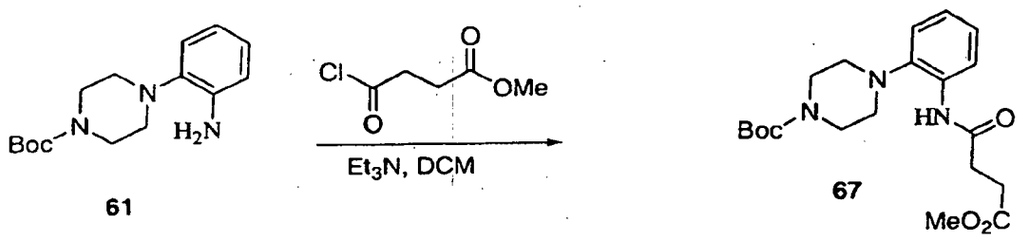
Compound **62** was used in a coupling reaction with intermediate **64** to yield compound **65**. Compound **60** was generated from compound **65** according the general procedure used in the present invention.

Compound example 66



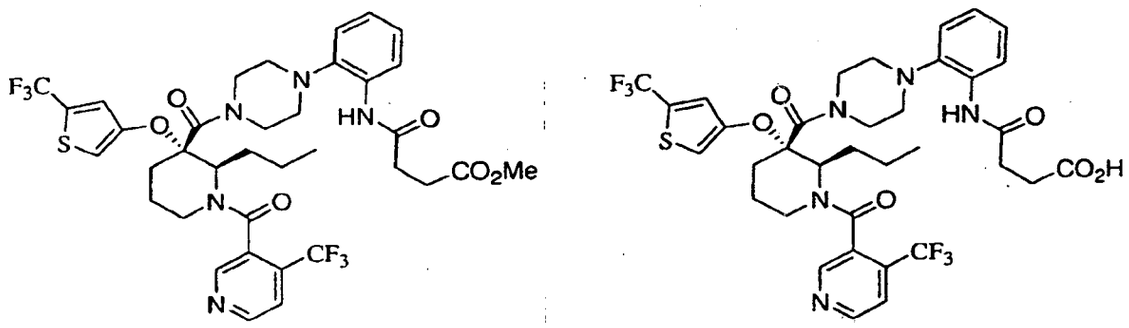
66

Step 1:



61 67

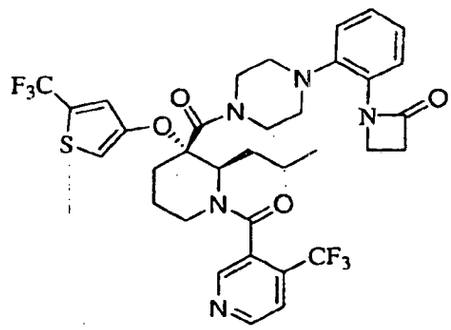
To the amine **61** (250 mg, 1 equiv.) was added the acid chloride, (2 equiv, 0.220ml,) and Et3N, (3 equiv, 0.476ml,) in 10 mL DCM and the reaction mixture stirred overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified via flash column chromatography (10-40 % ethyl acetate-hexane) to afford 300 mg of **67** (85 %) as a yellow oil.



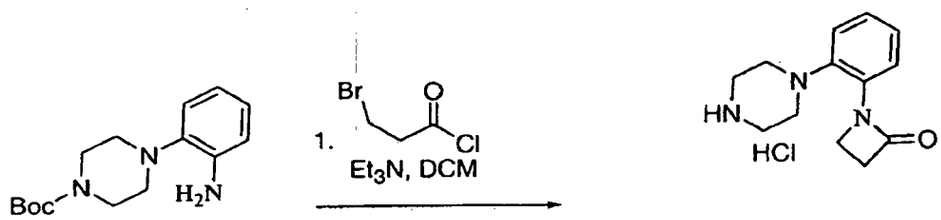
68 66

To compound **67** (50 mg, 1 equiv.) was added a solution of HCl in dioxane (4.0 M, 5ml) at room temperature with stirring. After 30 minutes the reaction mixture was concentrated to dryness to give the deprotected form of piperazine **67**. The crude product (white solid) was used as it is for the coupling with intermediate **64** to yield compound **68**. Compound **66** was generated from compound **68** according the general procedure used in the present invention.

Compound example 69



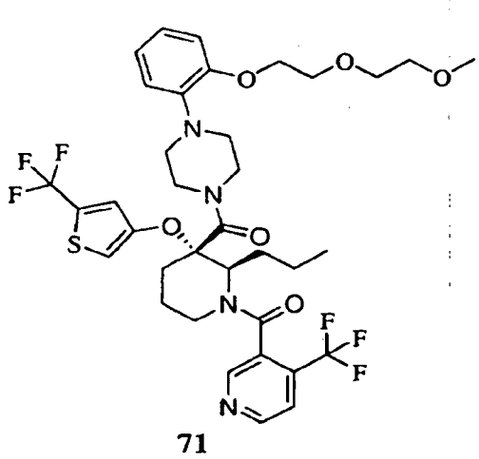
69



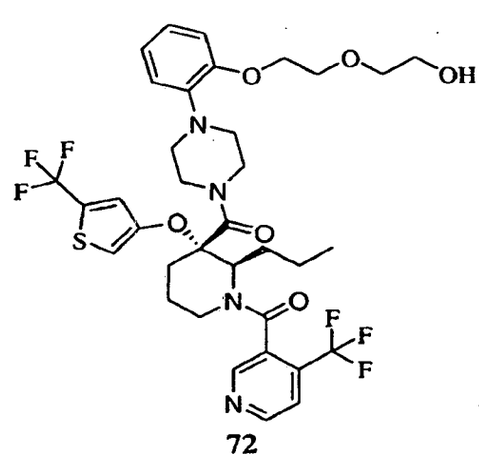
61 **70**

Intermediate **70**, used in the preparation of inhibitors **69** was synthesized according the procedure described for the preparation of **67**. The crude product (white solid) was used as it is for the coupling with intermediate **64** to yield compound **69.**

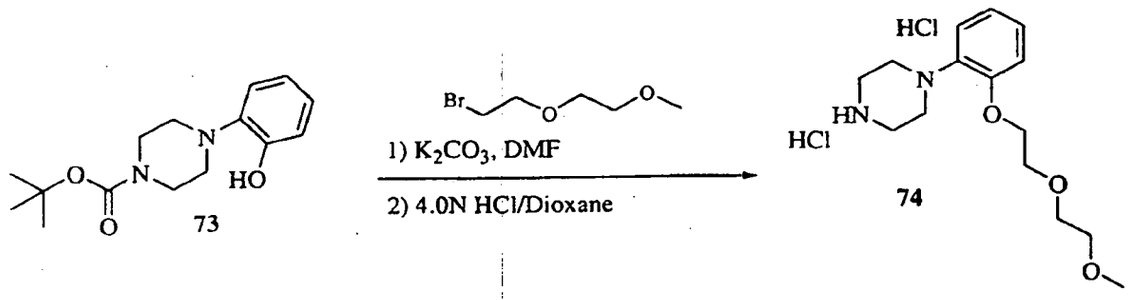
Compound examples 71, 72



71



72



Step 1:

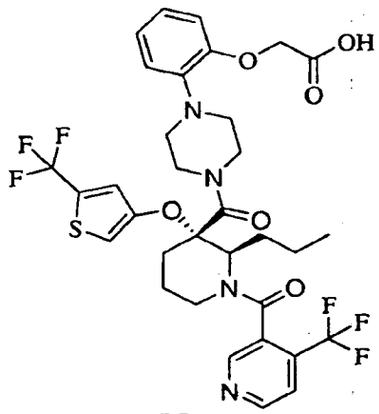
To a solution of commercially available Boc-piperazine **73** (10 mmol, 2.8 g) in DMF (40 mL) at room temperature was added K_2CO_3 (2 equiv, 20 mmol, 2.8 g), followed by 1.5 equiv of Bromo-2-(2-methoxyethoxy)ethane (15 mmol, 2.75 g). Reaction was stirred at 85ºC for 3 days. Reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. Organic layer was dried over MgSO4, filtered and concentrated down.

Step 2:

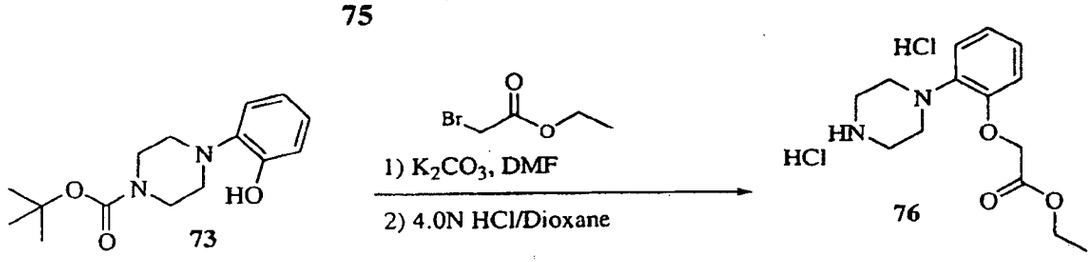
HCl in dioxane (4.0N, 100 mL) was added to the above residue and reaction mixture was stirred for 2 hours before it was concentrated to dryness to provide **74** as a light yellow solid. Compound **74** was used in a coupling reaction with intermediate **64** to yield compound **71**. Compound **72** was generated from compound **71** according the general procedure used in the present invention.

129

Compound example 75



75



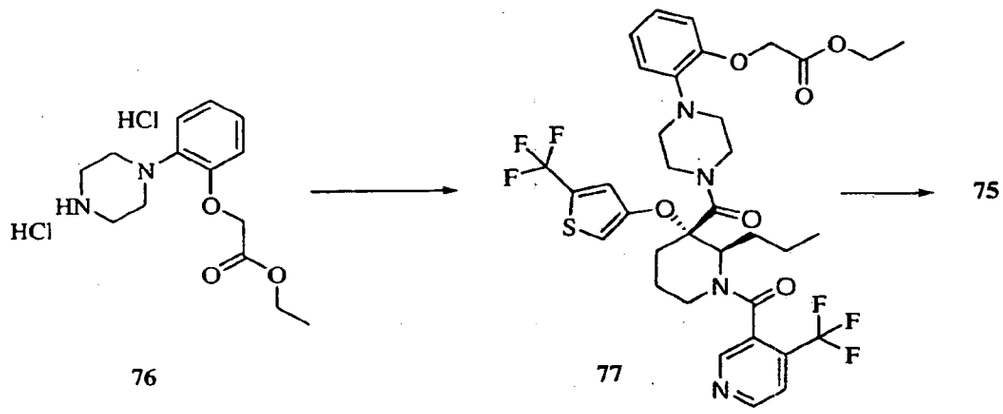
73 76

1) K_2CO_3, DMF

2) 4.0N HCl/Dioxane

Step1:

Intermediate **76** was prepared following the same procedure as describe in Compound example **71**, replacing in step 1, Bromo-2-(2-methoxyethoxy)ethane with ethyl bromoacetate.

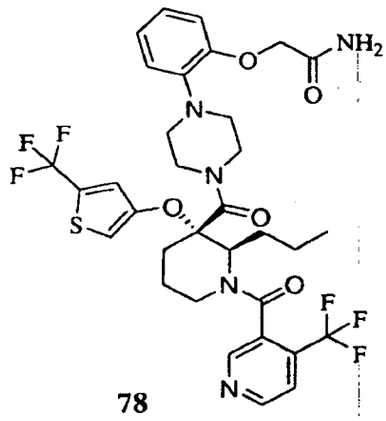


76 77 75

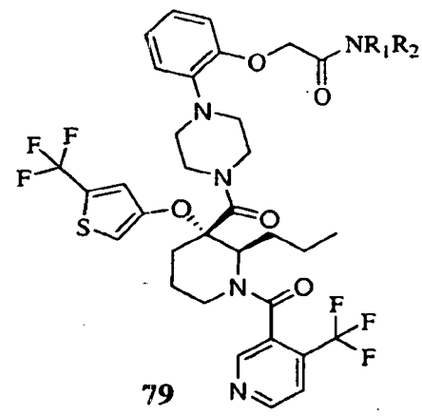
Step 2:

Compound **76** was used in a coupling reaction with intermediate **64** to yield compound **77** according the general procedure used in the present invention. To **77** (49 mg, 0.065 mmol) in 1 mL of THF was added 1M LiOH (0.19 mL, 0.19 mmol, 3 equiv) at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours then concentrated to dryness and diluted with water. The aqueous solution was washed with Et2O, acidified using 1M HCl to pH~4, and extracted it with 20mL of EtOAc x 2. The combined organic layers were washed with 20mL of brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo* to give **75** (47 mg, 100%).

Compound examples 78, 79



78

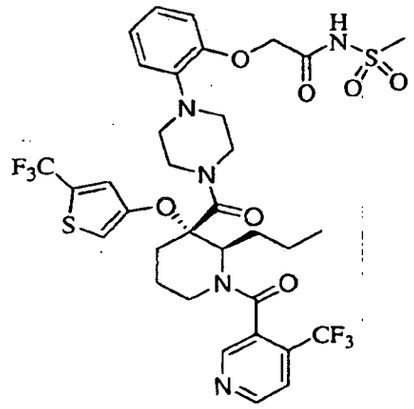


79

To compound **75** (22mg, 0.028mmol) in DCM/DMF was added NH4Cl (12 mg, 0.22 mmol, 8 eq.), HATU (13 mg, 0.034 mmol, 1.2 eq.) and DIPEA (0.036 mL, 0.22 mmol, 8 eq.) at RT. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours then diluted with EtOAc and washed with sat. NH4Cl, sat. NaHCO3 and brine. Organic layers was dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase HPLC to give **78** (15 mg, 68%).

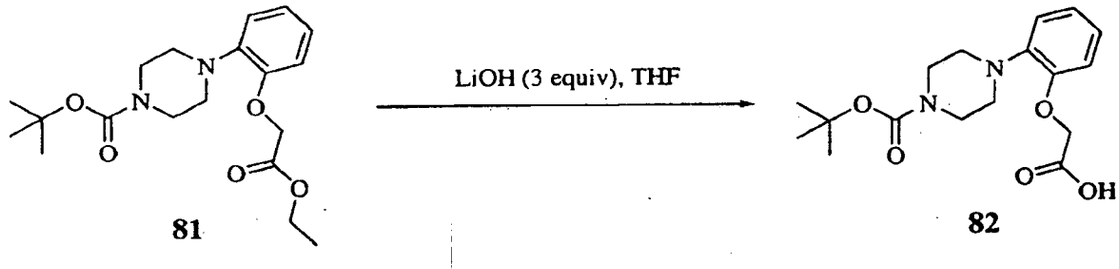
The compounds **79** were prepared in a similar manner by replacing NH4Cl with various substituted amines during the coupling step.

Compound example 80



80

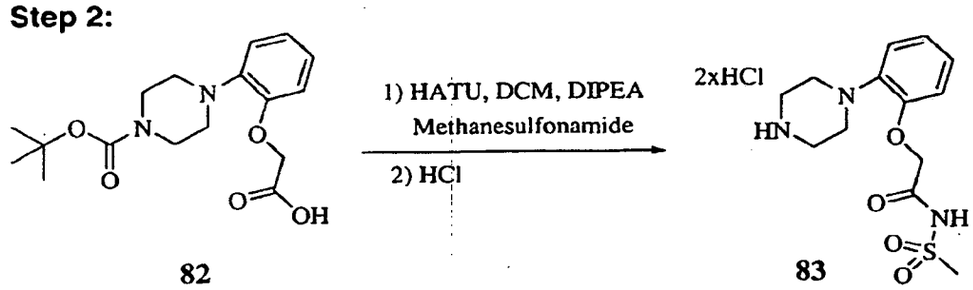
Step 1:



81 **82**

To a solution of ester **81** (precursor of **76,** 0.8 g, 2.2 mmol) in THF (5 mL) was added LiOH (1.0M, 3 equiv, 6.6 mL) at r.t. Reaction was stirred a r.t. until completion (MS analysis, 2 hours). The pH was adjusted to 4.5 with 1.0N HCl and reaction mixture was extracted with EtOAc. Organic layer was dried over MgSO4, filtered and concentrated to dryness to provide 0.6 g of acid **82**.

Step 2:



82 **83**

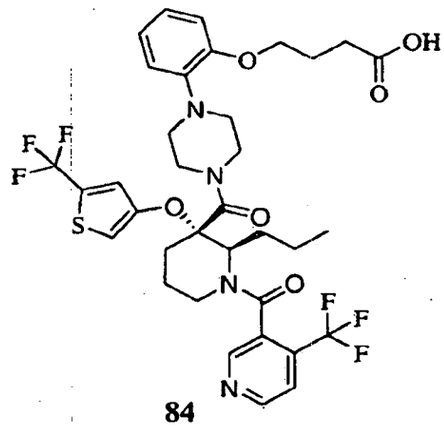
To a DCM solution of acid **82** (150 mg, 0.44 mmol) was added HATU (1.1 equiv, 0.5 mmol, 190 mg) and methanesulfonamide (1.1 equiv, 0.5 mmol, 50 mg). Reaction was stirred at r.t. overnight then diluted with EtOAc and washed with NaHCO3, NH4Cl and brine. Organic layer was dried over MgSO4, filtered and concentrated to dryness. The crude material was purified by HPFC using 5% MeOH in DCM to provide the desired acylsulfonamide in 75% isolated yield.

Step 3:

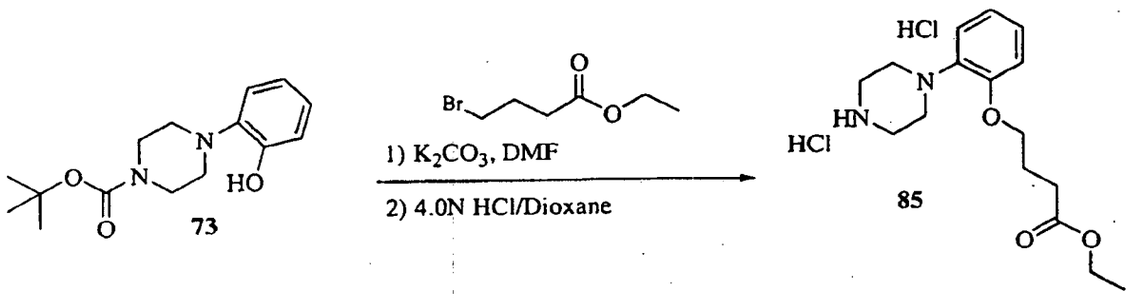
To the acyclsulfonamide was added 5 mL of 4.0N HCl in dioxane. The reaction mixture was stirred for 2 hours at RT before it was concentrated *in vacuo* to provide **83** (127 mg) as a light yellow solid. Compound **83** was used in a coupling reaction with intermediate **64** to yield compound **80** according the general procedure used in the present invention.

Other substituted acylsulfonamides were prepared following the same procedure by replacing methanesulfonamide in step2 with other substituted sulfonamides.

Compound example 84



84



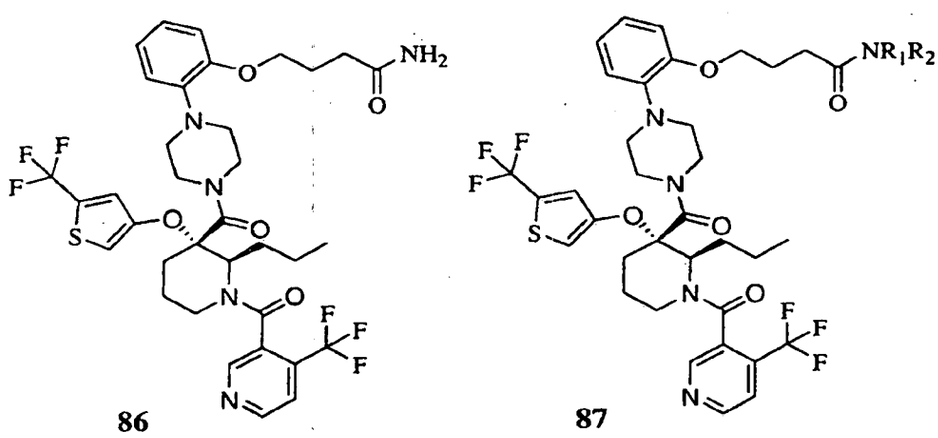
Step 1:

Intermediate **85** was prepared following the same procedure as described in Compound example **75**, by replacing ethyl bromoacetate in step 1, with ethyl bromopropionate.

Step 2:

Compound **84** was prepared following the same procedure as described in Compound example **75**, by replacing intermediate **76** in step 2, with intermediate **85**.

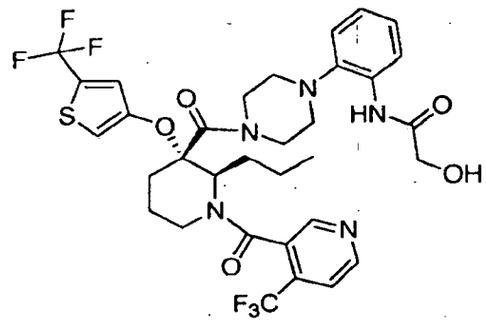
Compound examples 86, 87



86 **87**

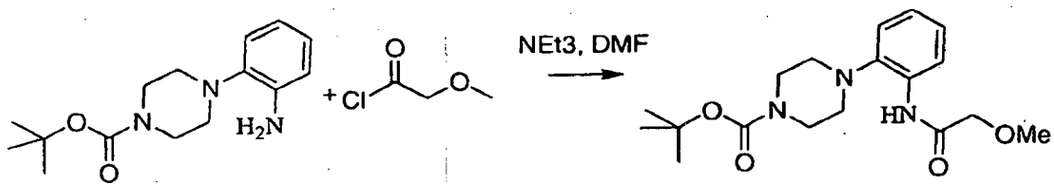
Compounds **86, 87** were prepared following the similar reaction procedures as described in Compound examples **78, 79.**

Compound example 88



88

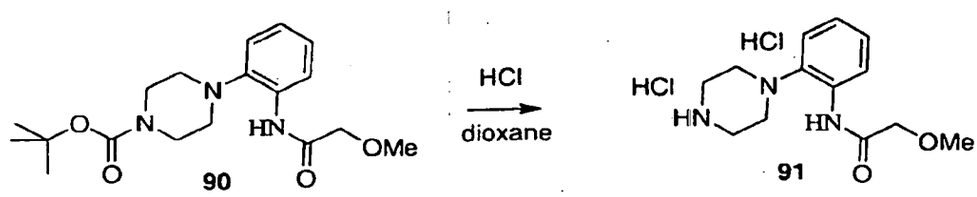
Step 1:



61 **89** **90**

To 4-Boc-1-(2-aniline)-piperazine **61** (1 eq., 100 mg, 0.36 mmol) in DMF (7 mL) at 0° C was added methoxyacetyl chloride **89** (1.5 eq., 58 mg, 0.54 mmol) and triethylamine (3 eq., 153 uL, 1.08 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then heated to 36 C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and water. The phases were separated and the organic phase was washed 3 times with water, twice with saturated sodium bicarbonate solution, and once with brine. The organic phase was then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to a yellow oil (190 mg). The product was then purified using an RS-4 silica gel column with a gradient of ethyl acetate/hexane from 0-50%. The compound eluted at approximately 20% ethyl acetate/hexane. The product **90** was a clear oil (86 mg, 0.25 mmol, 68%).

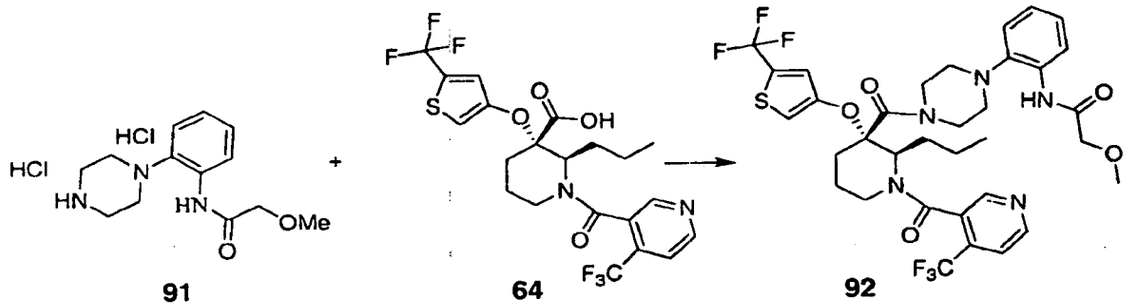
Step 2:



90 **91**

To compound **90**, (1 eq., 86 mg, 0.25 mmol), was added a solution of HCl in dioxane (4.0 M, 6 mL, 24 mmol) at room temperature with stirring. After 30 minutes the reaction mixture was concentrated to dryness. The product **91** was a yellow solid (80 mg, 100% crude yield).

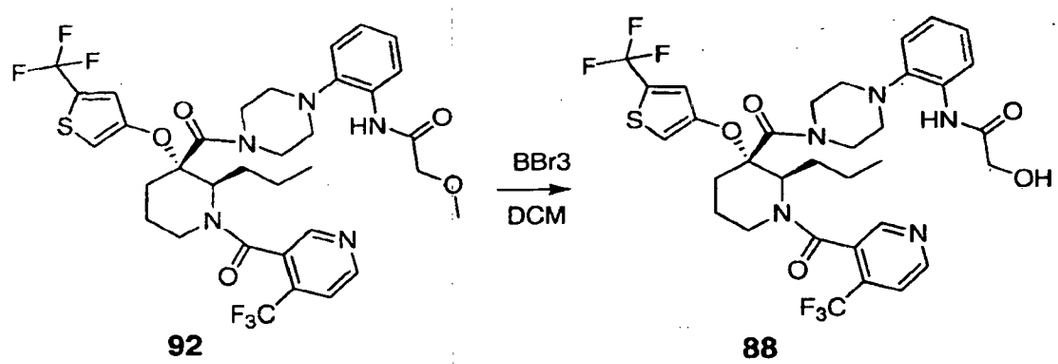
Step 3:



91 **64** **92**

Compound **92** was prepared according to the general amide formation conditions as described in this invention (LCMS: M+H$^+$: 742.4, retention time: 5.12 min).

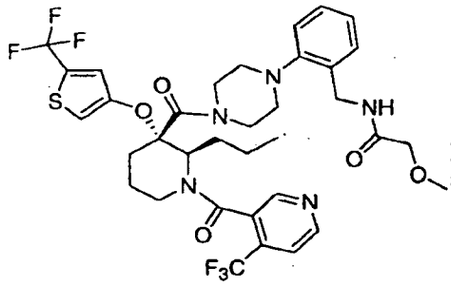
Step 4:



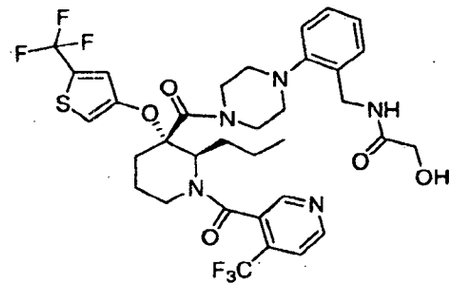
92 **88**

Compound **88** was prepared by the treatment of **92** with BBr3 (LCMS: M+H$^+$: 728.4, retention time: 4.65 min).

Compound examples 93, 94



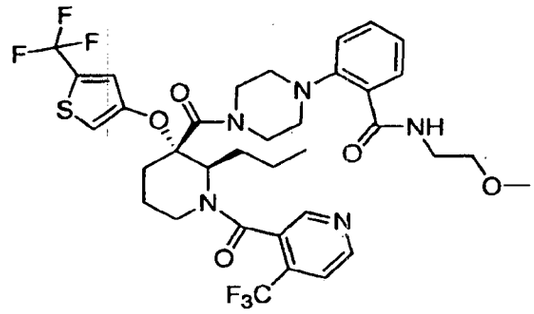
93



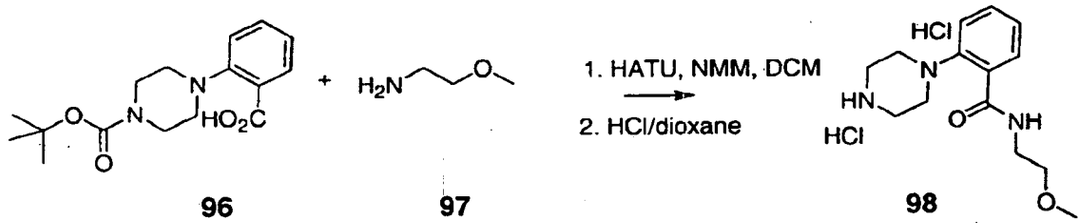
94

Compound **93, 94** were prepared in a similar manner where compounds **90** and **88** were synthesized (**93,** LCMS: $M+H^+$: 756.4, retention time: 4.66 min; **94,** LCMS $M+H^+$: 742.4, retention time: 4.25 min).

Compound example 95



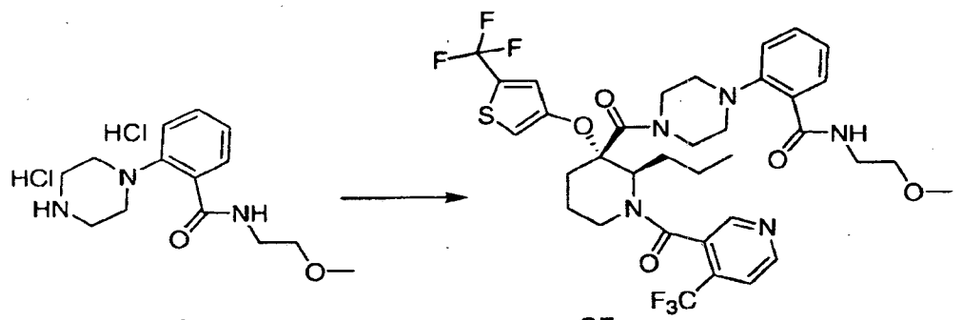
95



96 **97** **98**

To 4-Boc-1-(2-benzoic acid)-piperazine **96** (1 eq., 100 mg, 0.33 mmol), in DCM (5 mL) was added methoxyethylamine **97** (1.5 eq., 43 uL, 0.50 mmol), HATU, (1.5 eq., 190 mg, 0.50 mmol), and N-methylmorpholine (5 eq., 1.66 mmol, 180 uL). The reaction was stirred overnight under nitrogen and was then diluted with ethyl acetate

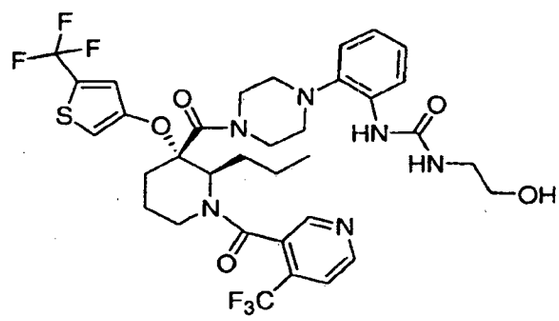
and water. The organic phase was extracted and washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine. The product was dried over sodium sulfate and concentrated. The product was then purified using an RS-12 silica gel column with a gradient of ethyl acetate/hexane from 0-50%. This compound was then treated with a solution of HCl in dioxane as described in the step 2 of Compound example **88** to give compound **98.**



98 **95**

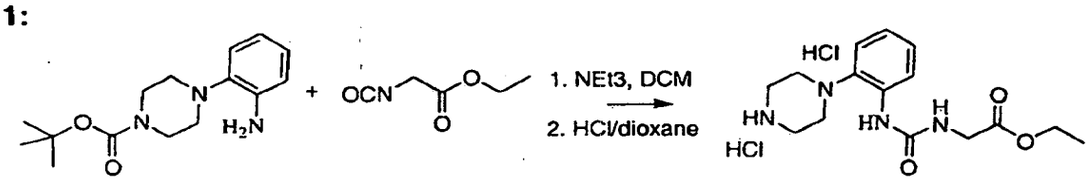
Compound **95** was prepared according to the general amide formation conditions as described in this invention (LCMS: M+H$^+$: 756.4, retention time: 4.78 min).

Compound Example 99



99

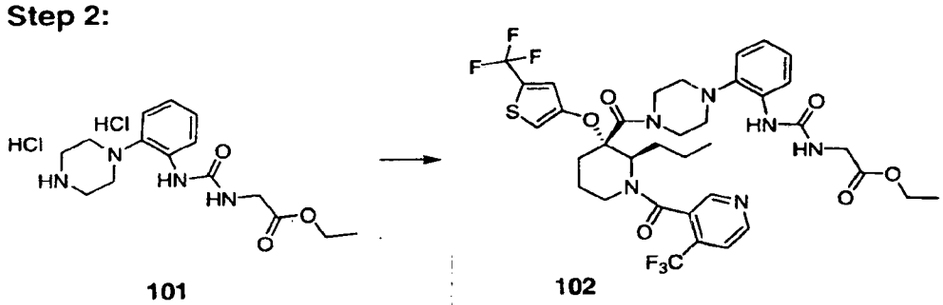
Step 1:



61 **100** **101**

To 4-Boc-1-(2-aniline)-piperazine **61** (1 eq., 200 mg, 0.72 mmol) in DCM (5 mL) was added ethyl isocyanatoacetate **100** (1.5 eq., 1.08 mmol, 123 uL) and triethylamine (6 eq., 4.32 mmol, 470 uL). The reaction was allowed to stir at room temperature under nitrogen overnight and was then diluted with ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The product was purified using an RS-12 silica gel column and a gradient of ethyl acetate/hexanes from 0-40%. The product was then treated with a solution of HCl in dioxane as described previously in step 2 of Compound example **88** to give **101**.

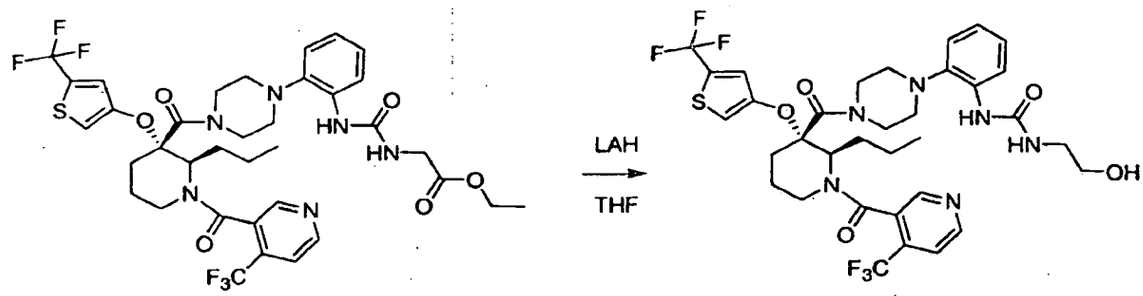
Step 2:



101 **102**

Compound **102** was prepared according to the general amide formation conditions as described in this invention (LCMS: M+H$^+$: 799.4, retention time: 4.88 min).

Step 3:

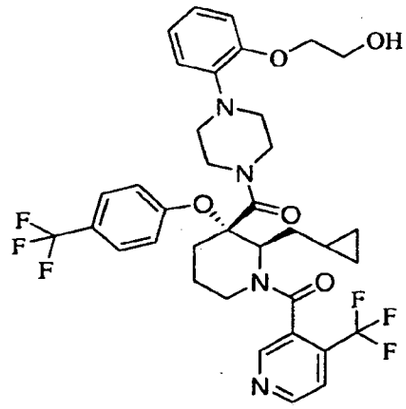


102 **99**

The crude product **102** (~10 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous THF (2 mL) with stirring under nitrogen. This solution was cooled to -78° C. A solution of lithium aluminum hydride in THF (6 eq. 0.12 mmol, 120 uL THF) was then added to the reaction mixture. The reaction mixture was allowed to warm to room

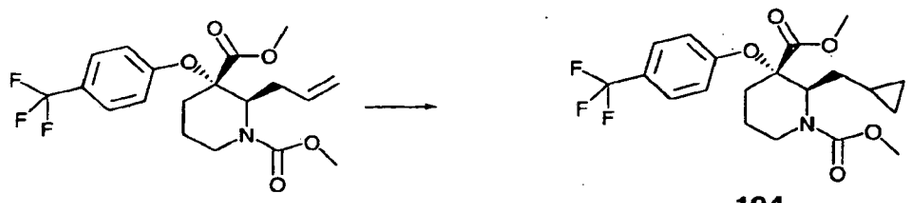
temperature for 30 minutes. The reaction was then cooled back to -78° C and quenched dropwise with saturated ammonium chloride solution. The reaction was diluted with ethyl acetate and the product was extracted. The product was then purified using a Sunfire C18 semiprep column and a gradient of acetonitrile/water from 20-100%. The product was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate, and concentrated to give **99** as a white solid (1.0 mg, LCMS: $M+H^+$: 757.4, retention time: 4.28 min).

Compound example 103



103

Step 1:



27 **104**

To a 0°C solution of $(Et)_2Zn$ (15.8 mL, 15.8 mmol, 3 eq.) in dry DCM was added TFA (1.2 mL, 15.8 mmol) very slowly. Upon stirring for 20 min, CH_2I_2 (1.27 mL, 15.8 mmol, 3 eq.) was added slowly. After additional 20 min at 0°C, olefin **27** (2.11 g, 5.26 mmol) in 5 mL of DCM was added. The ice-bath was removed, the mixture was stirred at r.t. for 48 hrs. The reaction was quenched with sat. NH4Cl solution, the organic layer was washed with sat. NaHCO3 and brine and dried over MgSO4. Solvent was removed *in vacuo* and residue was purified by HPFC using 5~20% EtOAc in hexane to give **104** (2.185 g, Yield 100%).

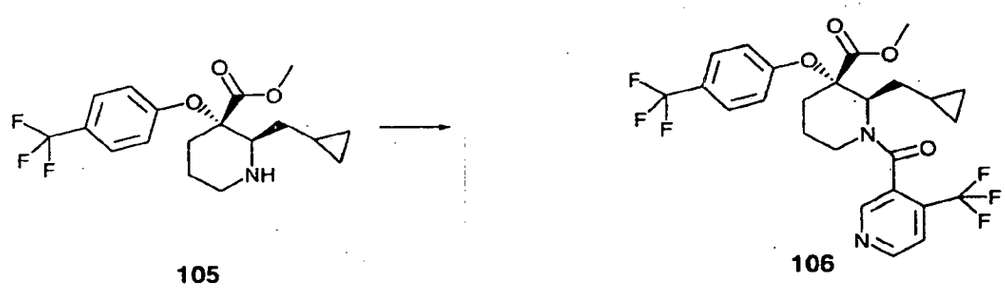
Step 2:



104 105

To **104** (1.2 g, 2.89 mmol) in anhydrous DCM was added TMS-I (1.18 mL, 8.67 mmol, 3 eq.) in 20 mL of DCM at RT. The mixture was stirred at RT for 3 hrs, then it was concentrated to dryness to give 1.47 g of crude product **105**.

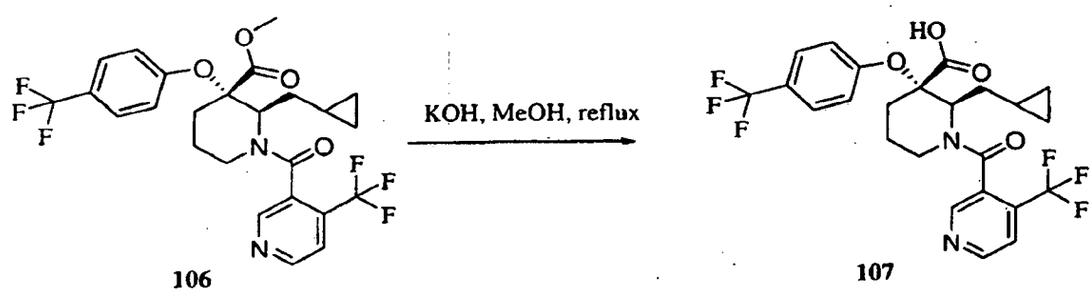
Step 3:



105 106

To crude **105** (2.89 mmol) in DCM/DMF (5/5 mL) was added 4-(trifluoromethyl)nicotinic acid (663 mg, 3.47 mmol, 1.2 eq.), HATU (1.65 g, 4.34 mmol, 1.5 eq.) and DIPEA (2.39 mL, 14.45 mmol, 6 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Reaction was diluted with EtOAc and washed with water, NaHCO3 and NH4Cl and brine. Organic layer was dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by HPFC using 20~85% EtOAc in hexane to give **106** (1.146g, 75%).

Step 4:



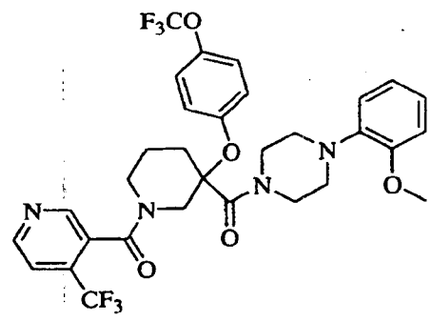
106 107

Compound **106** (1.140 , 2.15 mmol) in aqueous KOH (9.2 mL, 32.2 mmol, 15 equiv) and 13.8 mL of MeOH was stirred at 63°C for 18 hours. TLC and MS analysis indicated the reaction completed. Reaction mixture was concentrated *in vacuo* to remove MeOH. Residue was diluted with ~10mL H2O, the aqueous layer acidified with 3N HCl and 10% citric acid at RT to PH~3.5, and extracted with EtOAc. The combined extracts were dried over MgSO4 and concentrated to dryness to give **107** (1.05g , 95%).

Intermediate **107**, was used in the preparation of inhibitors **103** according the procedure described in the preparation of **39** in Example 3.

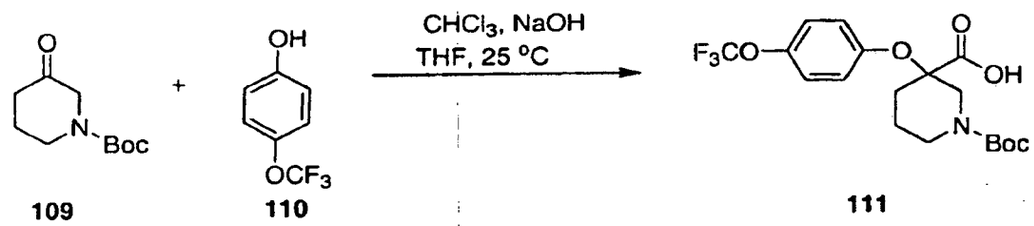
EXAMPLE 7

Compound example 108



108

Step 1:

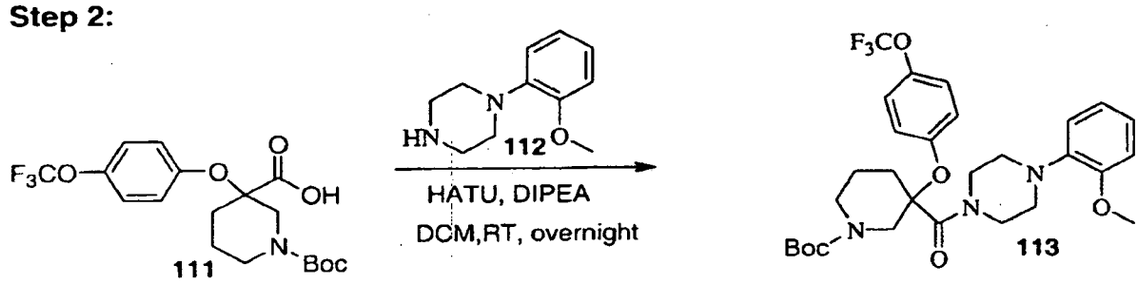


109 **110** **111**

To the trifluromethoxy phenol **110** (500 mg, 1 eq, 2.8 mmol) in a flash dried round bottom flask under nitrogen atmosphere dissolved in anhydrous THF (10 mL) was added sodium hydroxide (10 eq, 28 mmol, 1.12 g) and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hr. Boc piperidone **109** (1.5 eq, 4.2 mmol, 836 mg) was added followed by chloroform(1 equiv, 2.8 mmol) in 5 mL of THF dropwise over 20

min (using a syringe pump). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature then concentrated *in vacuo*. The crude residue was redissolved in water, washed with ether, then diluted with ethyl acetate (200 mL), and acidified with 1N HCl to pH ~3. The combined the organic layers and washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give crude acid **111** (780 mg) which was used without further purification.

Step 2:

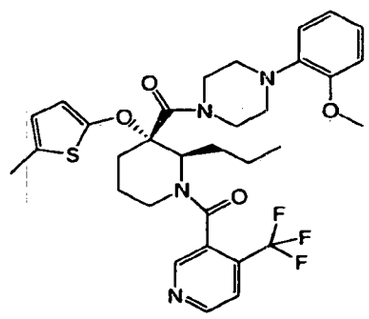


Intermediate **113** was prepared according to the general amide formation procedure as described in this invention.

Step 3:

Conversion of intermediate **113** to compound **108** was achieved using the deprotection of **113** Boc group, followed by the general amide formation procedure as described in this invention.

Compound example 114



114

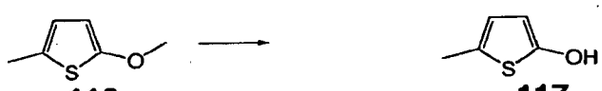
Step 1:



115 **116**

To 2-methoxythiophene **115** (1 g, 8.6 mmol, 1 eq.) in THF was added nBuLi (5.6 mL, 9.0 mmol, 1.05 eq.) dropwise at -78°C. After 10 min, MeI (0.54 mL, 8.6 mmol, 1 eq.) was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred at -78°C for 30 min. As crude NMR showed the reaction almost completed, it was quenched with brine, diluted with ether, washed with brine, and the organic layer dried over MgSO4. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product used without further purification for **step2.**

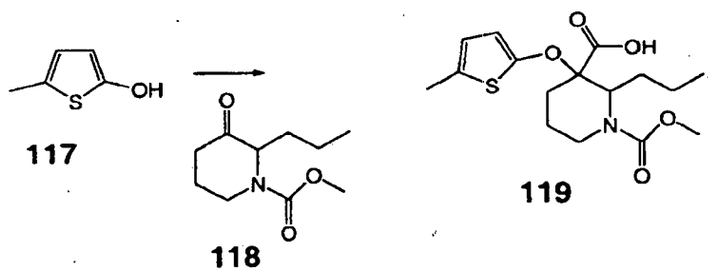
Step 2:



116 **117**

To **116** (1.1 g, 8.6 mmol) in dry DCM was added BBr3 (13.8 mL, 13.8 mmol, 1.5 eq.) dropwise at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 18hrs then another 1.5eq. BBr3 was added and the reaction stirred at 0°C for 3 days. 10mL of ether was added and sat. NaHCO3 was added slowly at 0°C. The reaction mixture was then diluted with DCM, the organic layer was dried over MgSO4, and concentrated *in vacuo* to give 1.0 g of crude product **117**. The crude product used without further purification for **step3**.

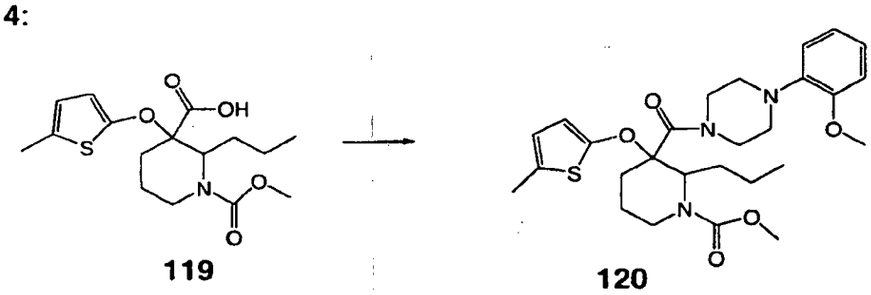
Step 3:



117 **118** **119**

To a mixture of NaOH (0.993 g, 24.8 mmol, 6 eq.) in 25 mL of THF was added **117** (0.47 g, 4.14 mmol, 1 eq.) and the mixture was stirred at RT for 3.0 hrs under N2. Ketone **118** (From hydrogenation of **24,** 1.0 g, 4.14 mmol, 1 eq.) in 5mL of THF was added. After 20 min, the reaction mixture was cooled to 0°C, then CHCl3 (1.7 mL, 20.7 mmol, 5 eq.) was added drop wise. The mixture was warmed up to room temperature for 2 h, then heated to 40~42°C for 48 hours. The mixture was cooled to RT, diluted with 20 mL of 1N NaOH, and stirred for 10 min. The pH of aqueous layer was adjusted to ~4 with 3N HCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc x 2 and the combined organic extracts were dried over MgSO4, filtered and concentrated to dryness to give **119** (1.48 g). The crude product used without further purification for **step 4**.

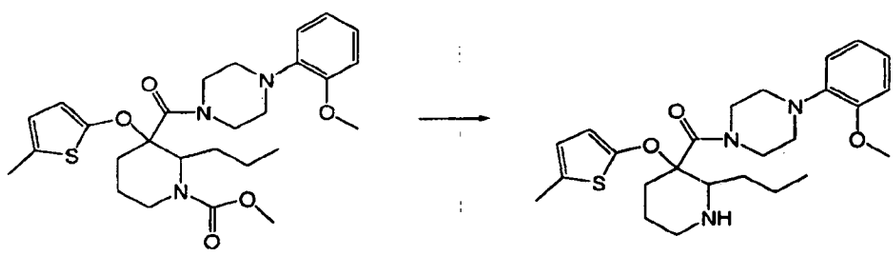
Step 4:



119 **120**

To **119** (705 mg, 2.07 mmol) in DCM/DMF at RT was added 1-(2-Methoxyphenyl)piperazine HCl salt (473 mg, 2.07 mmol, 1 eq.), HATU (787 mg, 2.07 mmol, 1 eq.) and DIPEA (1.7 mL, 10.7 mmol, 5 eq.). The mixture was stirred at RT for 18 hours, then diluted with EtOAc, washed with sat. NH4Cl, then sat. NaHCO3, and brine. The organic layer was dried over MgSO4 and concentrated to dryness. Purification HPFC Biotage, using 10% to 40% EtOAc in hexane gave 83 mg of **120**.

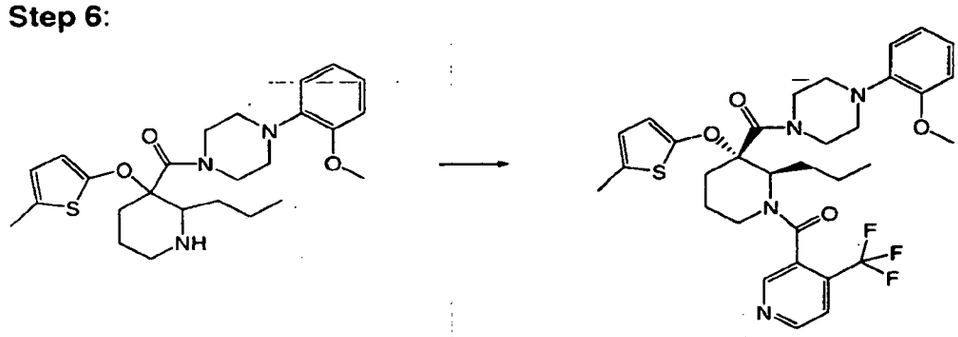
Step 5:



120 **121**

To **120** (83 mg, 0.16 mmol) in anhydrous CH2Cl2 was added TMS-I (0.066 mL, 0.48 mmol, 3 eq.) slowly at RT. The mixture was stirred at RT for 3 hrs then reaction was concentrated to dryness to give **121** (62 mg, 85% yield).

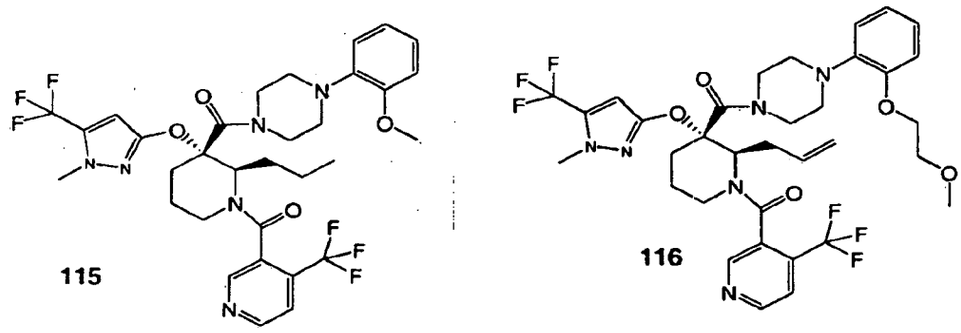
Step 6:



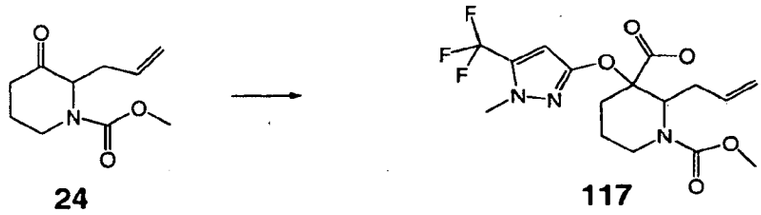
121 **114**

To **121** (31 mg, 0.068 mmol) in DCM/DMF was added 4-(trifluoromethyl)nicotinic acid (13 mg, 0.068 mmol, 1.5 eq.), HATU (31mg, 0.082 mmol, 1.2 eq.) and DIPEA (0.11 mL, 0.68 mmol, 10 eq.) at RT. The mixture was stirred at 45°C overnight, then diluted with EtOAc, washed with sat. NH4Cl, sat. NaHCO3 and brine. The organic layer was dried over MgSO4, filtered, and concentrated to dryness. HPFC Biotage purification using 10% to 55% EtOAc in hexane provided 20 mg of racemic product. Chiral HPLC separation was accomplished using a chiral OD reversed column to 4.3 mg of compound **114** (second eluting fraction).

Compound examples 115, 116:



115 **116**

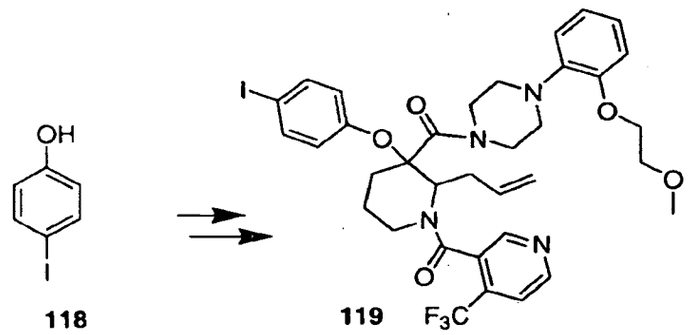


24 117

To a mixture of NaOH (1.204 g, 30.1 mmol, 5 eq.) in 30 mL of THF was added 1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-ol (1.0 g, 6.02 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred at RT for 1.5 hrs under N2. Allyl ketone **24** (1.169 g, 6.02 mmol, 1 eq.) in 2 mL of THF was added. After 20 min, the reaction mixture was cooled to 0°C, then CHCl3 (2.2 mL, 27.1 mmol, 4.5 eq.) was added dropwise. The mixture was warmed up to room temperature for 2 h, then heated to 40~42°C for 18 hours. The mixture was cooled to RT, diluted with 50 mL of 3N NaOH, and stirred for 10 min. The reaction mixture was washed with Et2O (40 mL), then the pH of aqueous layer was adjusted to PH ~5.7 with 3N HCl, and the aqueous layer was extracted with EtOAc x 2. The combined EtOAc extracts were dried over MgSO4, filtered, and concentrated to dryness to give **117** (1.36 g, 58%).

Compounds **115** and **116** were prepared from **117** according to similar procedures describe in this invention.

Compound example 119



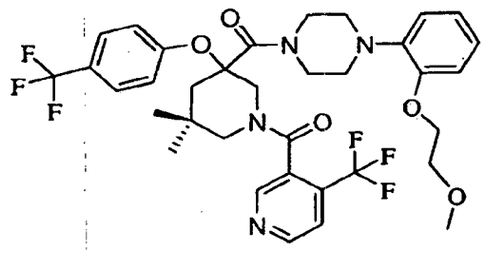
118 119

Compound **119** was prepared in a similar manner to the previously described procedure using 4-iodophenol **110** as the starting material (LCMS: $M+H^+$: 779.4, retention time: 4.29 min).

142

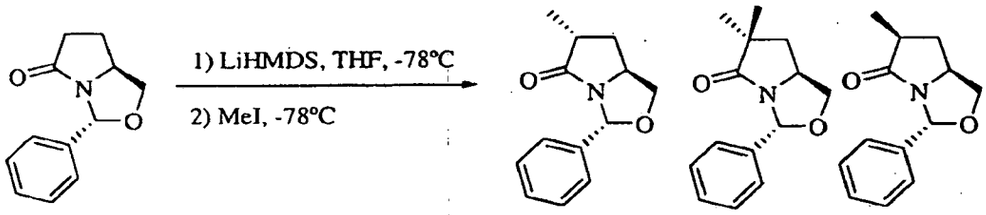
EXAMPLE 8

Compound example 120



120

Step 1:

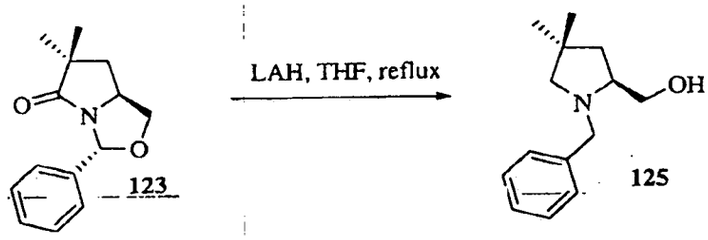


121 **122** **123** **124**

To a -78ºC solution of **121** (prepared according *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3140-3143) (4.06 g, 20 mmol) in THF (80 mL) was added dropwise LiHMDS (1.1 eq, 24 mmol, 24 mL). Reaction turned reddish after first 1 mL of LiHMDS. Reaction was stirred at -78ºC for 30 minutes then MeI (1.05 equiv, 22 mmol, 1.37 mL) was added. Reaction was warmed to -20ºC and diluted with NH4Cl, then the reaction was warmed to RT. The mixture was extracted with EtOAc, washed with NH4Cl and brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by Biotage HPFC 40+M, 5 to 20% EtOAc in Hexane provided 3 fractions referred as compound **122** (2.83 g), compound **123** (400 mg) and compound **124** (450 mg) with an overall isolated yield of 56%.

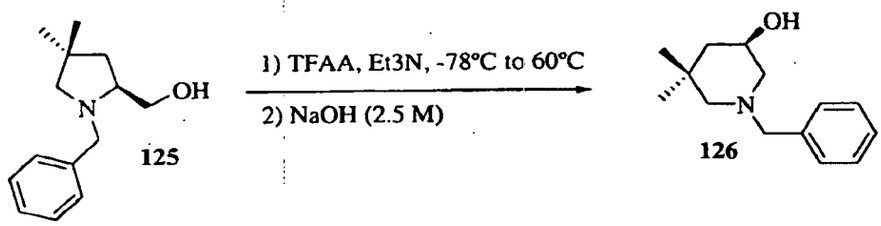
143

Step 2:



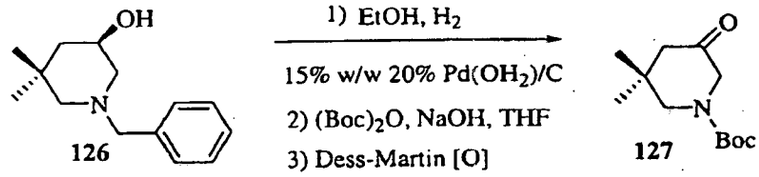
To a RT solution of **123** (4 g, 17.3 mmol) in THF (100 mL) was added LAH (2.5 equiv, 44 mmol, 1.76 g). The reaction was refluxed (60 ºC) overnight. TLC (70/30 Hex/EtOAc) shows reaction completed. Reaction was cooled down to RT and dry work-up was done (Na2SO4/H2O dropwise then MgSO4 and filter). The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield **125** (3.81g) as a colorless oil.

Step 3:



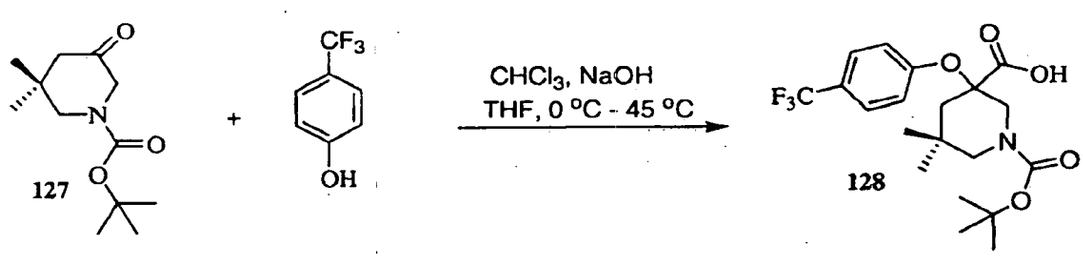
To a -78ºC solution of prolinol **125** (17 mmol) in THF (30 mL) was added 1.2 equiv of TFAA (2.82 mL) and the reaction was stirred at -78ºC for 30 minutes, then warmed to RT for 1 hour 30 min. Upon cooling again to -78ºC, Et3N (9.7 mL) was added and reaction stirred for 15 min then heated to reflux overnight. After 18h, 3.3 equiv NaOH (2.5N, 56.1 mmol, 22.5 mL) were added and reaction stirred for 3h. The reaction mixture was diluted with DCM, washed successively with NH4Cl, NaHCO3, and brine, and organic layer dried over MgSO4 then concentrated *in vacuo*. Purification by HPFC, 40+M, 5 to 20% EtOAc in Hexane provided **126** in 90% isolated yield.

Step 4:



To a RT solution of **126** (3.3 g, 15 mmol) in EtOH (100 mL) was added under N2 0.5 g of 20% Pd(OH)2/C (15 % w/w). The reaction vessel was flushed with H2 and stirred 18 h. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated *in vacuo* to an oil. To a RT solution of this aminoalcohol intermediate (1.39 g, 10.75 mmol) in THF (15 mL) was added NaOH (15 mL) followed by (Boc)2O (1.05 equiv, 11.3 mmol, 2.47 g). The reaction mixture was stirred at RT 18 h, then diluted with EtOAc and washed with water then brine. The organic layer was dried over MgSO4, filtered and concentrate *in vacuo*. The material crystallized upon standing to provide 1.9 g of the intermediate Boc-protected aminoalcohol. To a RT solution of this alcohol (8.3 mmol) in DCM (50 mL) was added Dess-Martin reagent (2 equiv, 16.6mmol, 8 g). The reaction mixture was stirred overnight, then diluted with EtOAc and stirred with a 1/1 solution of Na2S2O3-NaHCO3 sat. The organic layer was separated, washed with NaHCO3 then brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification HPFC, 40+M, 5 to 20% EtOAc. After purification, 1.53 g of **127** was isolated (62% isolated yield over 3 steps).

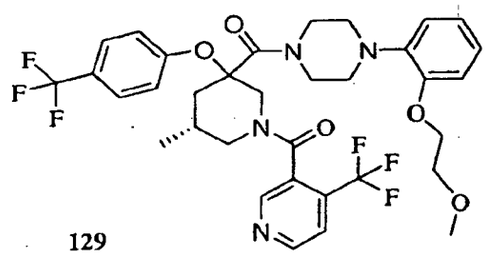
Step 5:



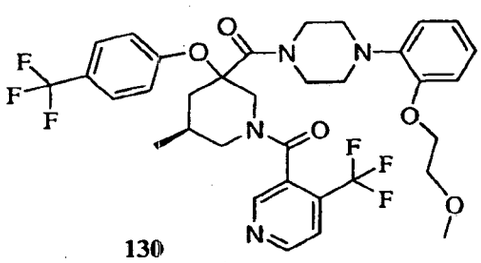
To a flame-dried 100 mL RB flask was added 4-hydroxybenzotri-fluoride (1 eq, 2 mmol, 320 mg) in dry THF (5 mL) followed by NaOH (Beads, 20-40 mesh, 5 equiv, 10 mmol, 0.40 g). After 1h with vigorous stirring, the reaction mixture went from homogeneous to slurry. A solution of the ketone **127** (1 eq, 2 mmol, 0.46 g) in extra dry THF (2 mL + 2 mL) was added dropwise at room temperature and stirred for 20 min, then cooled to 0ºC. Extra dry CHCl3 (4.5 eq, 9 mmol, 0.7 mL) was then added

dropwise. The reaction color turned to dark orange/brown with no rising in temperature. The reaction mixture was warmed to RT and stirred overnight, then diluted with NaOH (2.5N, 25 ml) and stirred for 15 min. The pH was adjusted to 4 using HCl 1.0N, and the reaction was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo* to provide **128** (793 mg). Compound **128** was used as described in the invention to yield compound **120**.

Similar procedures were used to generate compounds **129** and **130** from intermediates **122** and **124** respectively.

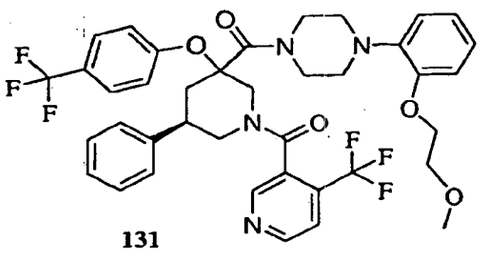


129

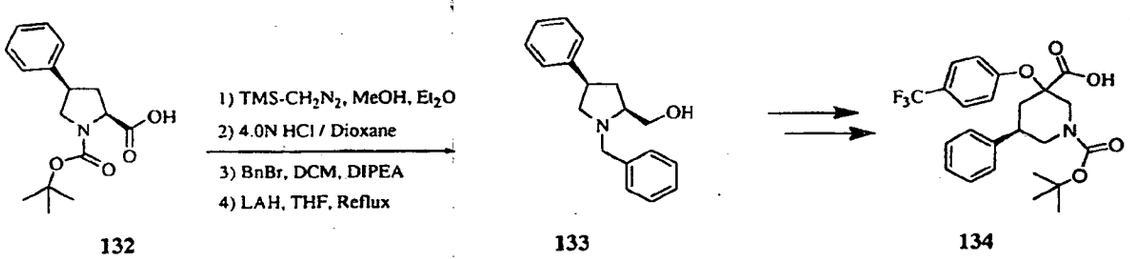


130

Compound example 131



131

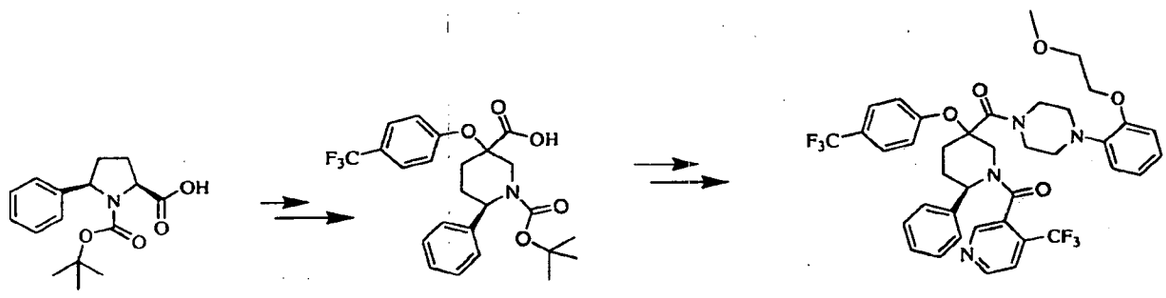


132 133 134

To a RT solution of commercially available Boc-(2S,4R)-4-phenylpyrrolidine-2-carboxylic (5 g, 17 mmol) in MeOH/Et2O (100 mL / 100 mL) was added slowly TMS-CH2N2: 2.0M in heptane until a persistent yellow color was obtained (after addition of 15 mL , 30 mmol). Reaction was stirred 15 min at RT then concentrated *in vacuo* to give a light yellow oil, which was then dissolved in 200 mL of 4.0N HCl in dioxane and stirred at RT for 1h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo,* diluted with 100 mL of DCM, and cooled to 0ºC. Benzyl Bromide (1.2 equiv, 20 mmol, 2.4 mL) was added followed by DIPEA (3 equiv, 51 mmol, 8.4 mL) and the reaction stirred for 3 days. After aqueous work-up (NH4Cl, NaHCO3 and brine), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo.* Purification HPFC 2% to 10% EtOAc in Hexanes provided 5.59 g (100%) of ester precursor of **133**. To a 0ºC solution this ester in THF (100 mL) was added LAH (2.5 equiv, 50 mmol, 2 g), and the reaction stirred at 0ºC and gradually warmed up to RT. After dry work up (Na2SO4/H2O dropwise then MgSO4 and filter), the reaction was concentrated *in vacuo* to give 4.25 g (94% isolated yield over 4 steps) of **133** as white crystalline material.

Intermediate **134**, used in the preparation of compound **131,** was prepared from **133** using similar protocols as described in the steps **3** to **5** of example **120.**

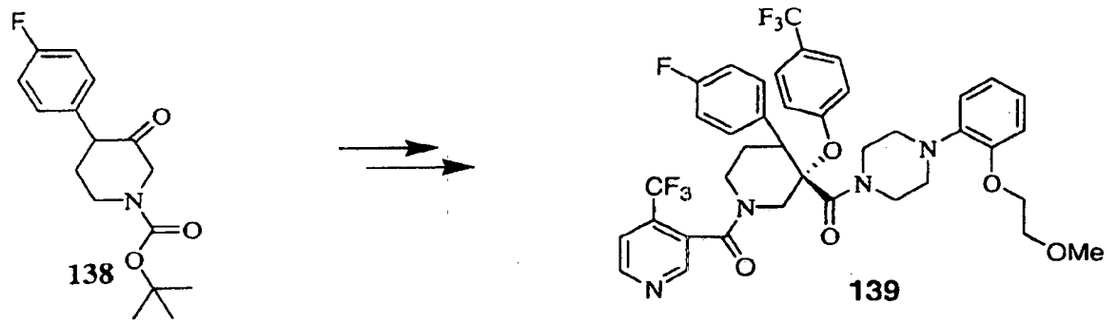
Compound example 137



135 136 137

Compound **137** was prepared using **135** in a similar manner as described in the preparation of compound **131.**

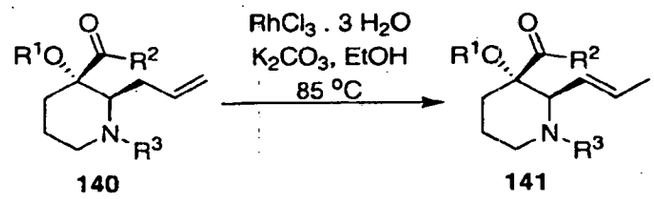
Compound example 139



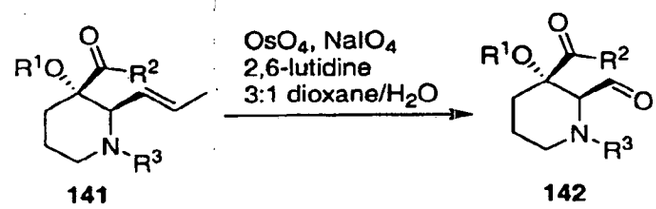
Compound **139** was prepared using **138** in a similar manner as described in the preparation of compound **120,** where **120** was synthesized from intermediate **127.**

EXAMPLE 9

General Procedures for olefin isomerization and functionalization

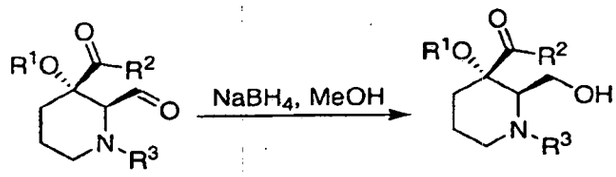


To $RhCl_3.H_2O$ (0.1 eq) and K_2CO_3 (0.18 eq) under argon was added a solution of **140** (1.0 eq) in ethanol (0.1 M) and the reaction mixture heated to 85 °C for 4h, cooled to room temperature, and poured into ethyl acetate / brine (1:1). The mixture was extracted with ethyl acetate (3x), dried (Na_2SO_4), filtered through celite, and then concentrated *in vacuo* to give **141** which was used without further purification.



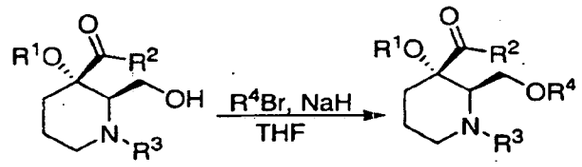
To a stirring solution of **141** (1.0 eq) in 3:1 dioxane/water (0.1 M) was added 2,6-lutidine (2 eq), OsO_4 solution in tert-butanol (0.1 eq), then $NaIO_4$ (5 eq). The

reaction mixture was allowed to stir at room temperature 2.5 h then it was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The crude material was used without further purification.



142 143

To a solution of **142** (1.0 eq) in MeOH (0.1 M) was added $NaBH_4$ (0.5 eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature 1h, then concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash silica gel chromatography to give **143**.

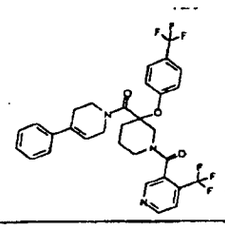
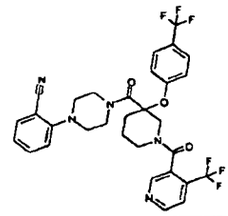
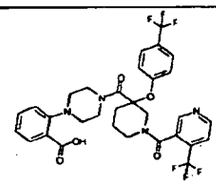
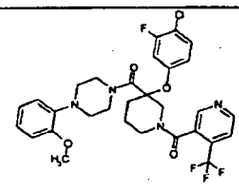
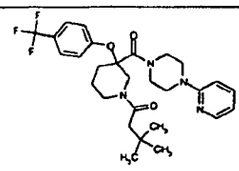
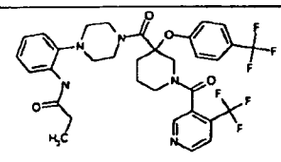


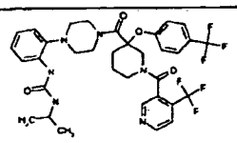
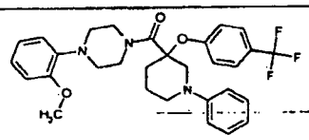
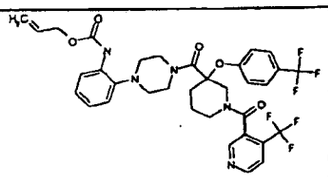
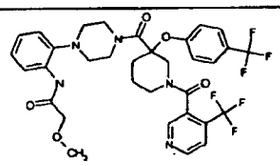
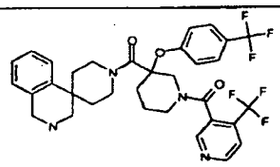
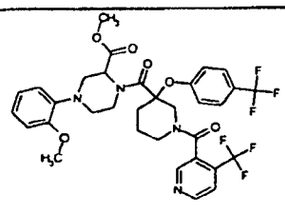
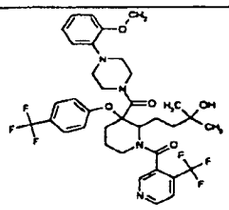
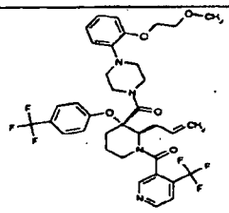
143 144

To a solution of **143** (1.0 eq) and R^4Br (1.2 eq) in THF (0.1 M) was added NaH (1.5 eq) and the reaction mixture stirred at room temperature 2h. The reaction mixture was quenched with H_2O, concentrated *in vacuo*, and purified by flash silica gel chromatography or HPLC to give **144**.

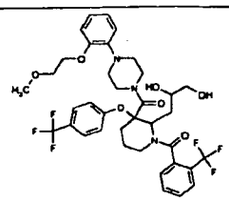
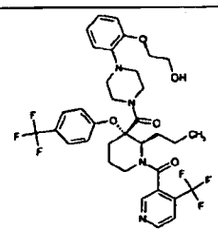
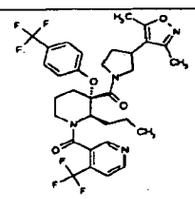
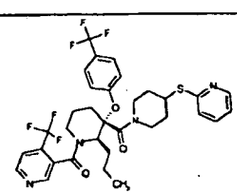
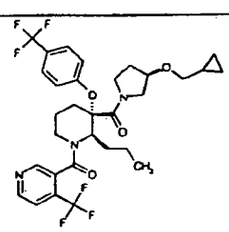
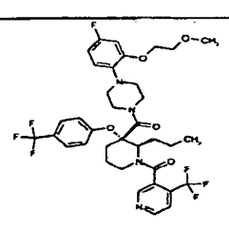
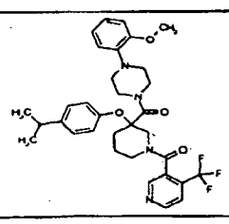
Compounds of Column 2 of Table 1 below were prepared by essentially the same procedures given in the preparative examples above.

TABLE 1

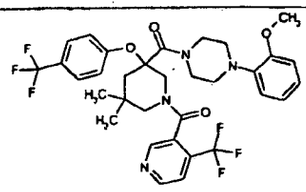
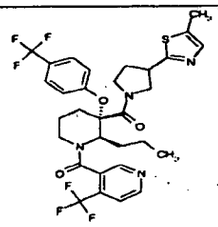
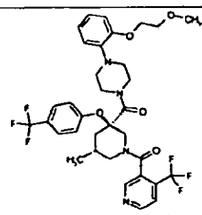
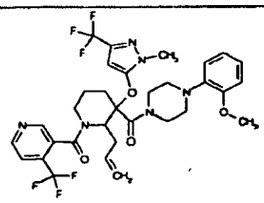
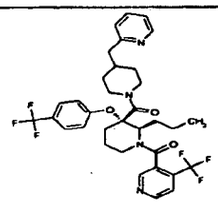
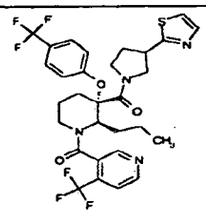
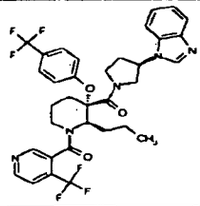
Compound No. Sch ID	MolStructure	Observed M+H	Retention Time (min)
A		604.22	6.20
B		632.29	5.63
C		651.29	4.84
D		621.26	5.23
E		533.3	N/A
F		678.18	5.85

G		707.2	2.12
H		540.3	6.58
I		706.29	6.29
J		694.20	5.36
K		647.2	4.31
L		695.2	5.99
M		723.2	2.18
N		721.24	5.01

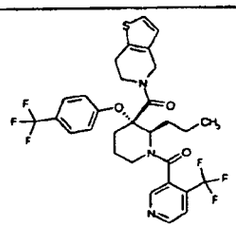
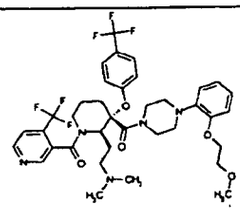
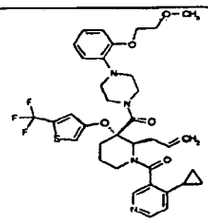
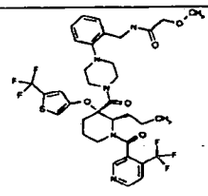
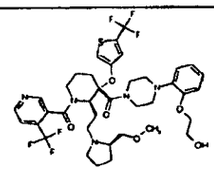
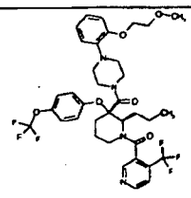
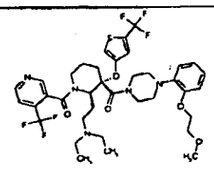
151

O		754.2	2.14
P		709.3	4.97
Q		653	7.37
R		681.2	5.26
S		628	7.81
T		741.2	5.81
U		611.3	4.24

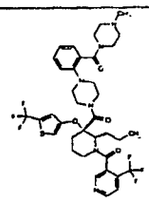
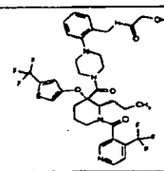
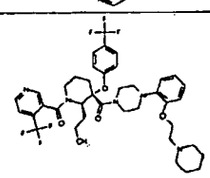
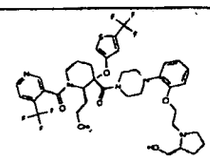
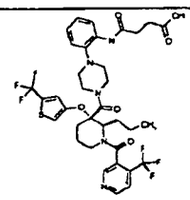
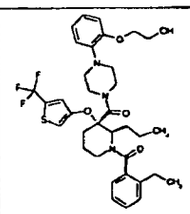
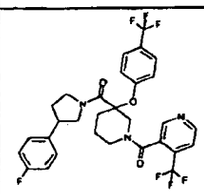
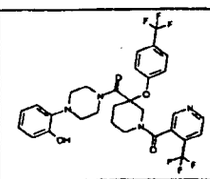
152

V		665.16	N/A
W		655	7.32, 7.42
X		695.4	4.17
Y		681.4	3.83
Z		663.7	3.96
AA		641	7.13
AB		674	5.67

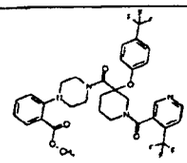
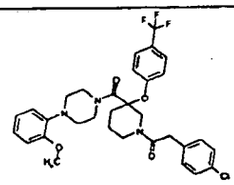
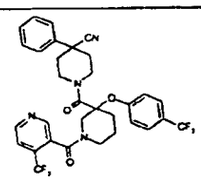
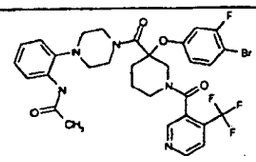
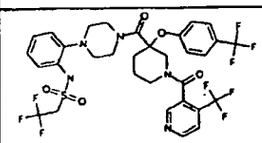
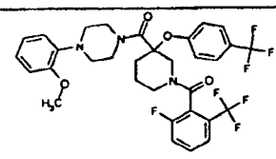
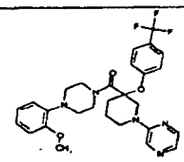
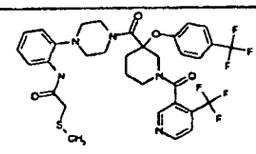
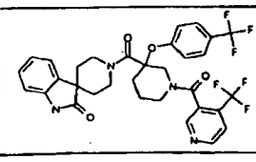
153

AC		626.3	5.19
AD		752.2	4.68
AE		699.4	3.31
AF		756.4	4.66
AG		814.4	4.28
AH		739.4	4.47
AI		786.5	4.46

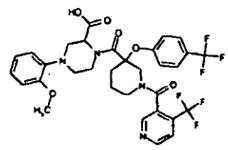
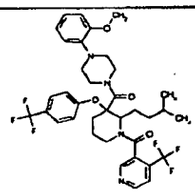
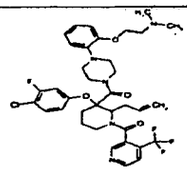
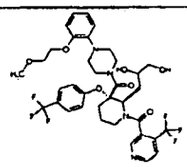
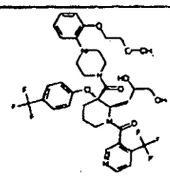
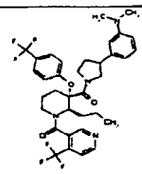
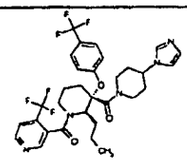
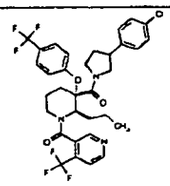
154

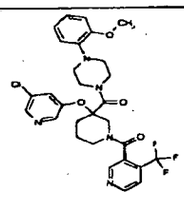
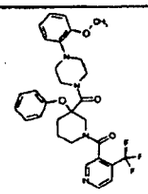
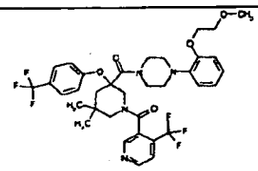
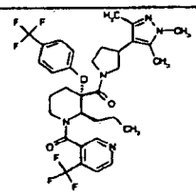
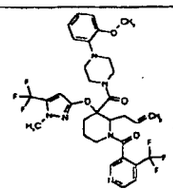
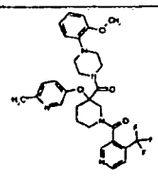
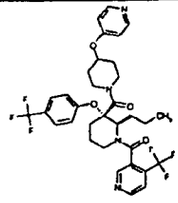
AJ		781.4	3.20
AK		742.4	4.25
AL		776.5	4.40
AM		798.5	4.30
AN		770.4	4.51
AO		674.4	4.63
AP		610.23	5.81
AQ		623.21	5.03

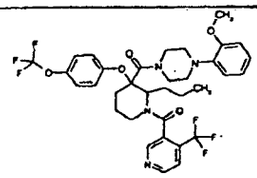
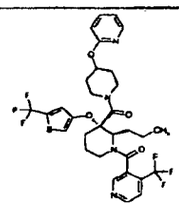
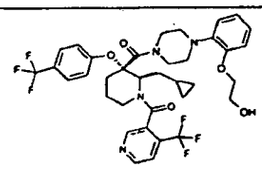
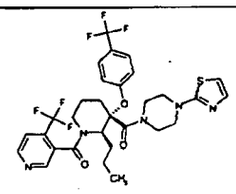
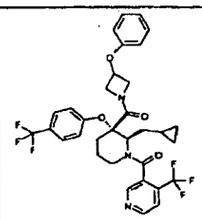
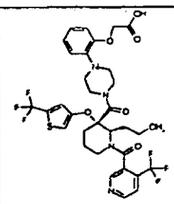
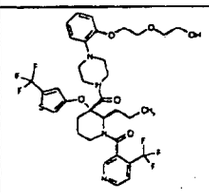
155

AR		665.2	5.60
AS		616.38	6.33
AT		631.19	6.12
AU		692.05	5.52
AV		768.1	2.21
AW		654.36	6.09
AX		542.3	N/A
AY		710.1	5.42
AZ		647.2	5.33

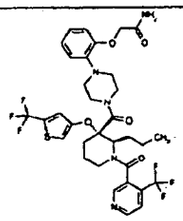
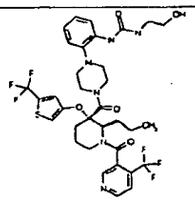
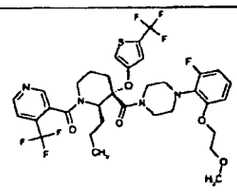
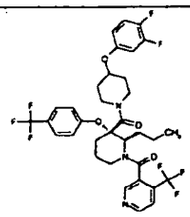
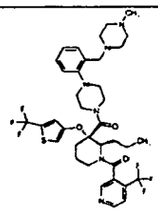
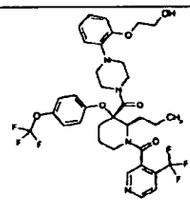
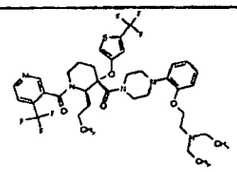
156

BA		681.4	5.43
BB		707.34	6.49
BC		718.3	5.03
BD		755.2	1.98
BE		755.1	4.75
BF		677	7.47
BG		638.2	4.03
BH		668	8.52

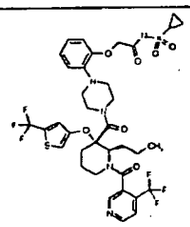
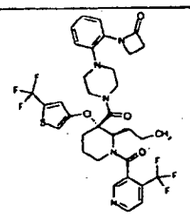
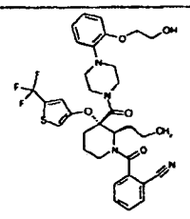
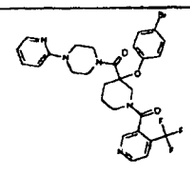
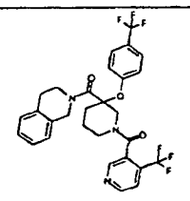
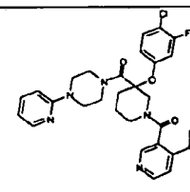
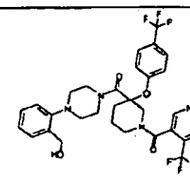
BI		604.3	6.71
BJ		569.3	3.65
BK		709.4	4.36
BL		666	6.07
BM		681.4	4.08
BN		584.3	2.77
BO		665.6	4.00

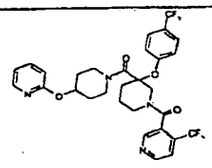
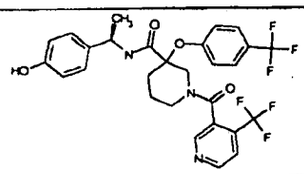
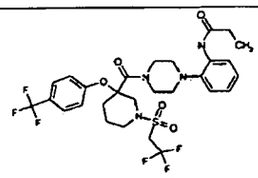
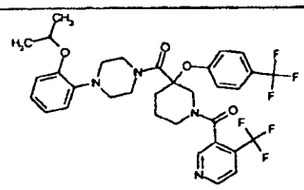
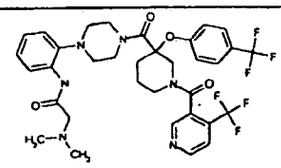
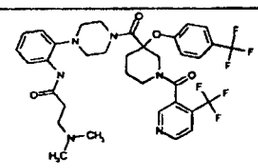
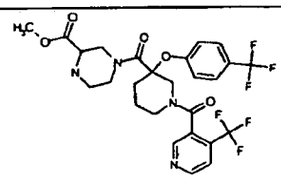
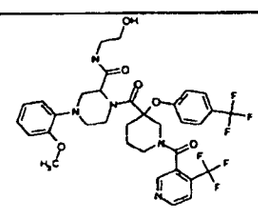
BP		695.4	4.69
BQ		671.4	4.67
BR		721.3	N/A
BS		656.3	4.18
BT		648.4	5.03
BU		729.4	4.31
BV		759.3	N/A

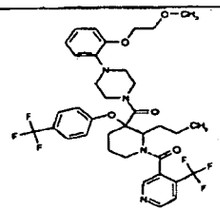
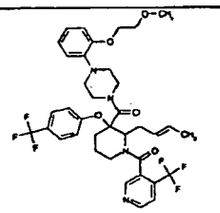
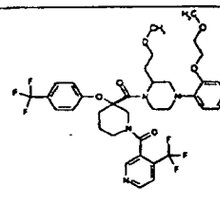
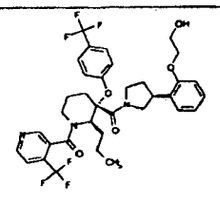
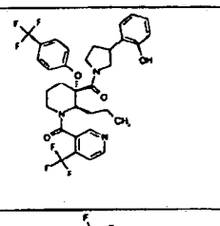
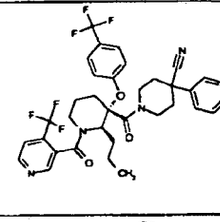
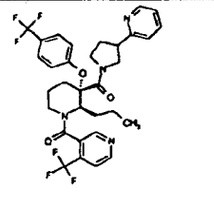
159

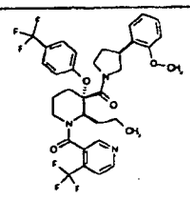
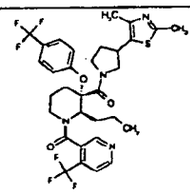
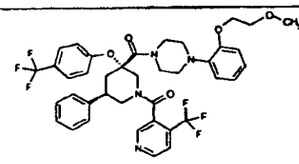
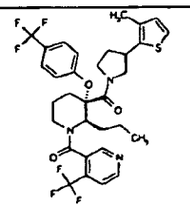
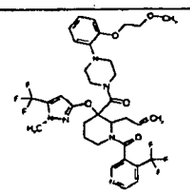
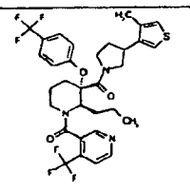
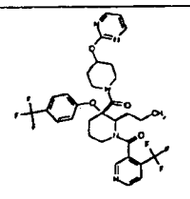
BW		728.4	4.21
BX		757.4	4.28
BY		747.4	5.37
BZ		700.3	7.15
CA		767.4	2.94
CB		725.4	4.09
CC		770.5	4.39

160

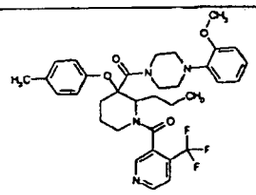
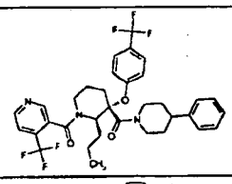
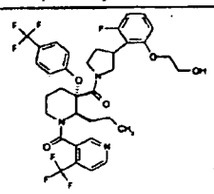
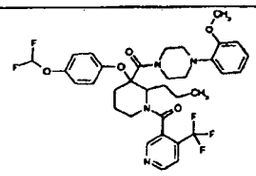
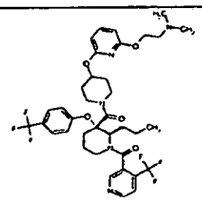
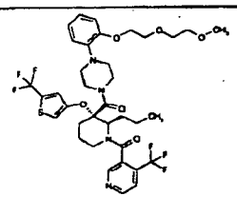
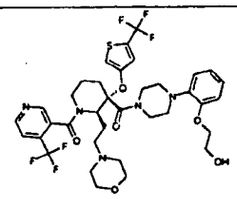
CD		832.5	4.81
CE		724.4	5.00
CF		671.4	4.19
CG		618.21	4.00
CH		578.23	5.07
CI		592.21	3.81
CJ		637.32	5.45

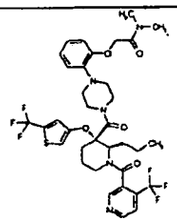
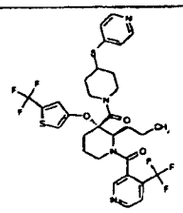
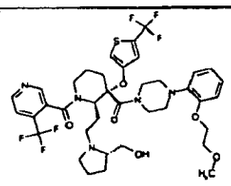
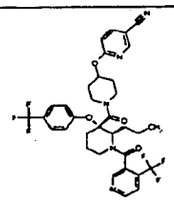
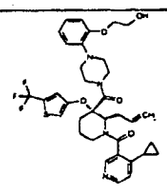
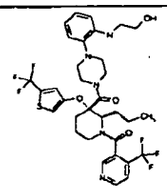
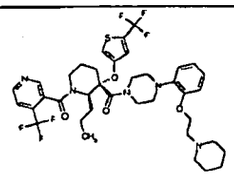
CK		623.22	6.99
CL		582.1	1.86
CM		651.2	2.18
CN		665.23	6.28
CO		707.30	4.54
CP		721.20	4.42
CQ		589.2	3.86
CR		724.2	N/A

CS		723.2	5.73
CT		735.4	5.96
CU		739.2	5.78
CV		694.2	5.26
CW		650	7.47
CX		673.28	5.45
CY		635	5.56

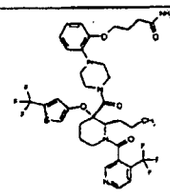
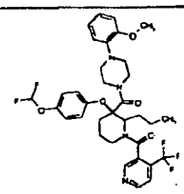
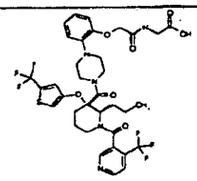
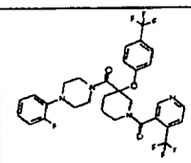
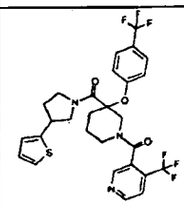
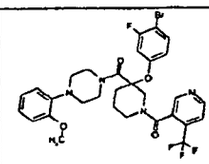
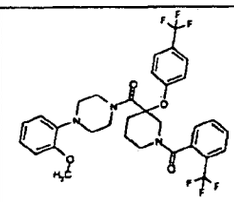
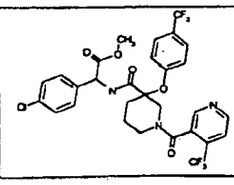
CZ		664	8.28
DA		669	6.09
DB		757.13	N/A
DC		654	8.44
DD		725.4	3.97
DE		654	8.22
DF		666.5	4.75

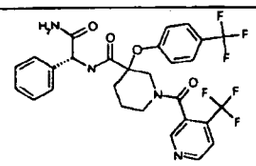
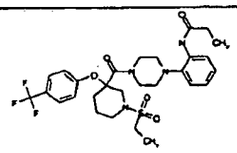
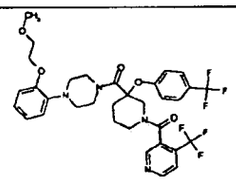
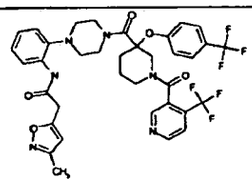
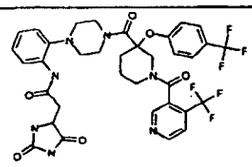
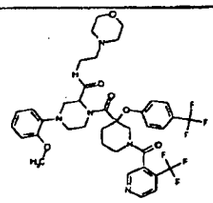
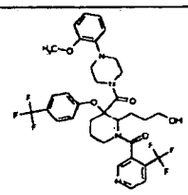
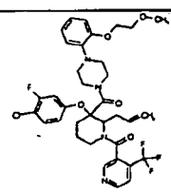
164

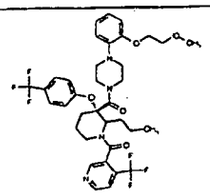
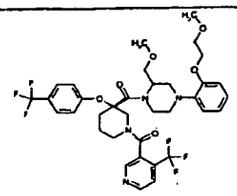
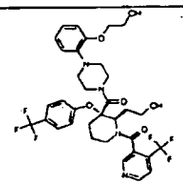
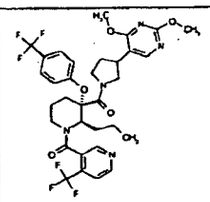
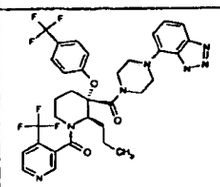
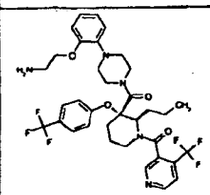
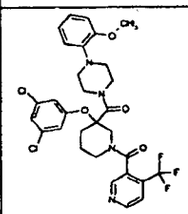
DG		625.3	4.27
DH		648.6	5.44
DI		712	8.35
DJ		677.4	4.33
DK		752.2	4.84
DL		773.4	4.45
DM		786.4	4.11

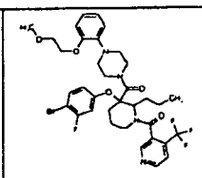
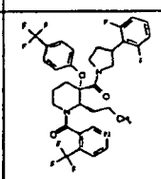
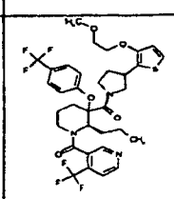
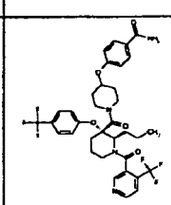
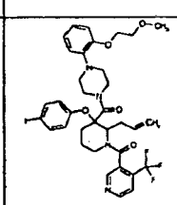
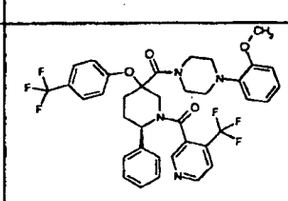
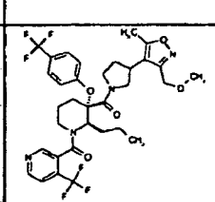
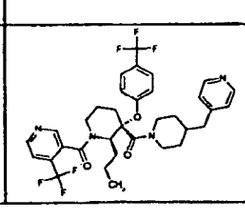
DN		756.4	3.88
DO		687.1	4.49
DP		814.5	4.40
DQ		690.3	6.66
DR		685.4	3.28
DS		714.4	3.89
DT		782.5	4.41

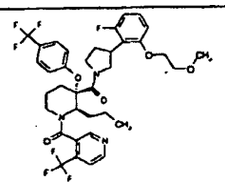
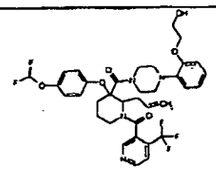
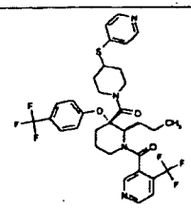
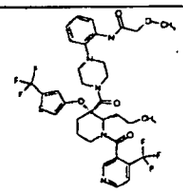
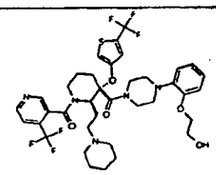
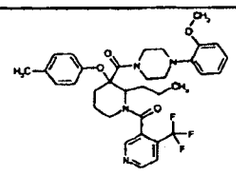
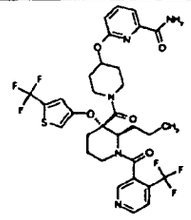
160

DU		756.4	4.08
DV		677.4	4.33
DW		786.22	4.15
DX		625.25	5.92
DY		598.22	5.64
DZ		665.15	5.25
EA		636.36	6.28
EB		644.28	6.08, 6.19

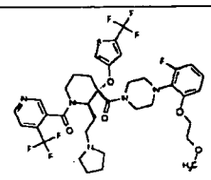
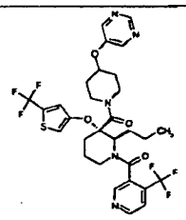
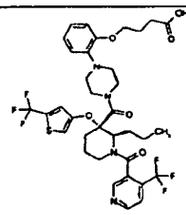
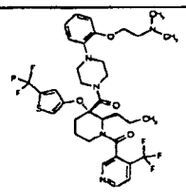
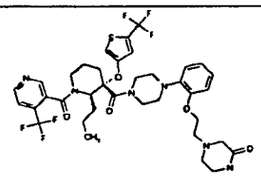
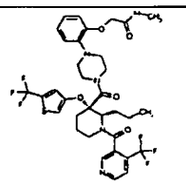
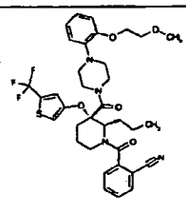
EC		595.2	1.79
ED		597.3	2.08
EF		681.28	5.60
EG		745.2	5.28
EH		762.1	4.60
EI		793.5	4.70
EJ		695.20	2.10
EK		705.10	2.33

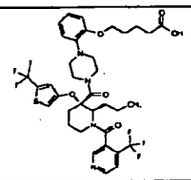
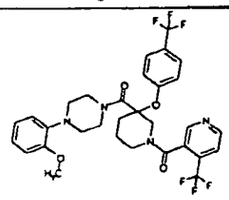
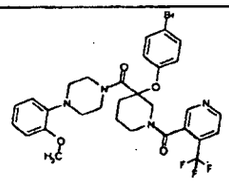
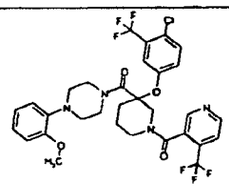
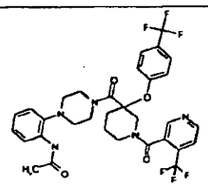
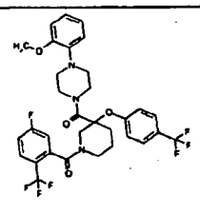
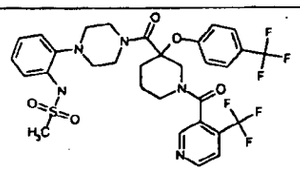
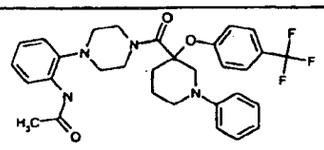
EL		723.2	2.35
EM		725.2	5.65
EN		711.2	1.89
EO		696	6.78
EP		690.2	5.25
EQ		708.1	4.30
ER		637.4	4.49

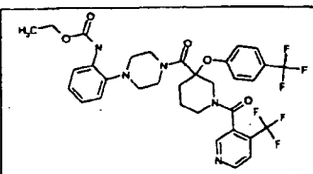
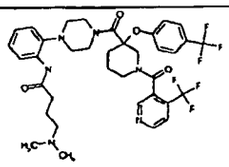
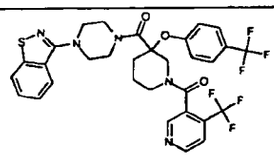
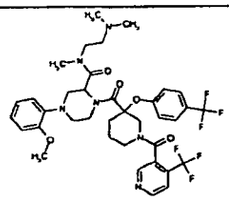
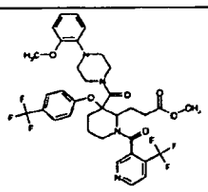
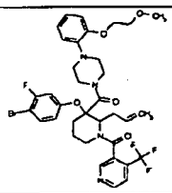
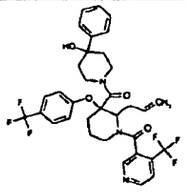
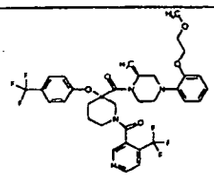
ES		751.2	2.37
ET		670	8.18
EU		714	7,91
EV		707.2	5.12
EW		779.4	4.29
EX		713.12	N/A
EY		683	7.41
EZ		663.6	4.05

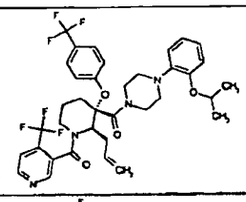
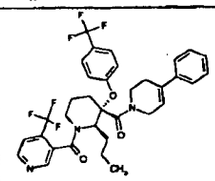
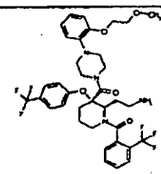
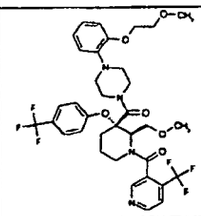
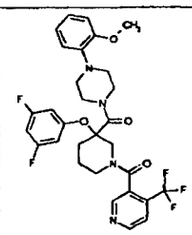
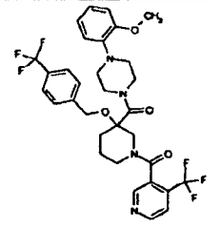
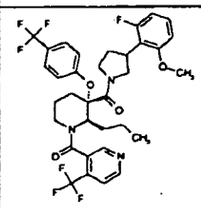
FA		726	8.19
FB		705.4	3.67
FC		681.1	4.50
FD		742.4	5.12
FE		784.5	4.21
FF		625.3	4.27
FG		714.1	5.25

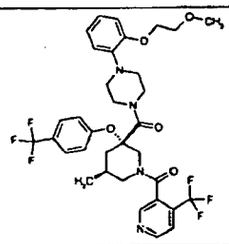
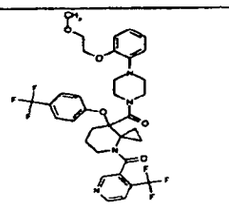
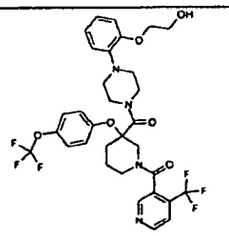
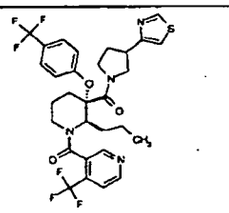
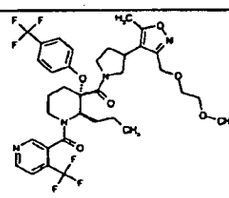
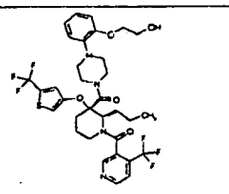
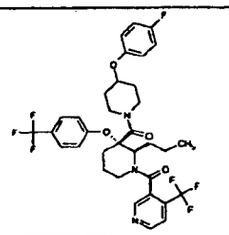
172

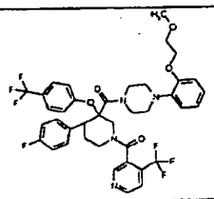
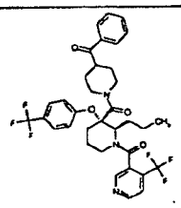
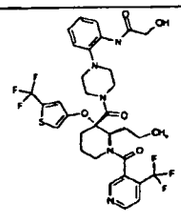
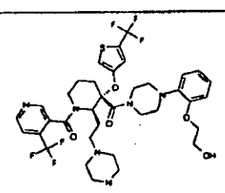
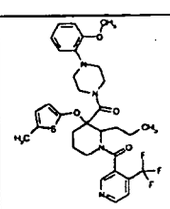
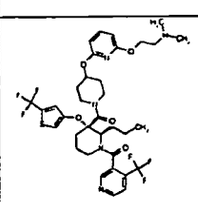
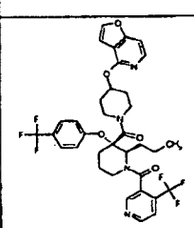
FH		802.4	4.48
FI		672.2	5.87
FJ		757.4	4.45
FK		742.4	3.05
FL		797.5	4.18
FM		742.4	4.38
FN		685.4	4.64, 4.78

FO		771.4	4.60
FP		637.22	5.34
FQ		647	5.38
FR		671.22	5.60
FS		664.37	5.56
FT		654.29	6.29
FU		700.2	2.07
FV		567.2	6.35

FW		694.35	6.20
FX		735.43	4.63
FY		664.2	6.30
FZ		765.4	4.79
GA		723.2	2.26, 2.30
GB		749.43	5.94
GC		662.3	5.49
GD		695.2	5.81

GE		705.2	6.10
GF		646.2	5.67
GG		723.2	1.67
GH		725.1	4.88
GI		605.3	4.02
GJ		651.4	4.15
GK		682	8.31

GL		695.4	4.17
GM		707.2	4.77
GN		683.4	4.32
GO		641	7.08
GP		727	7.34
GQ		715.2	5.20
GR		682.2	6.08

GS		775.17	N/A
GT		676.2	5.81
GU		728.4	4.65
GV		785.4	3.95
GW		631.3	4.41
GX		758.3	4.86
GY		705.3	6.96

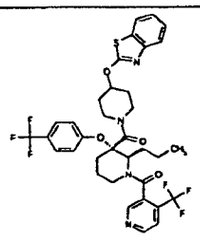
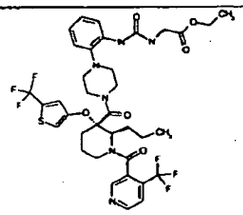
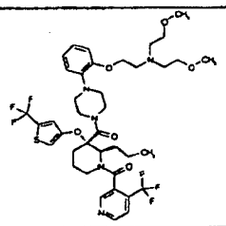
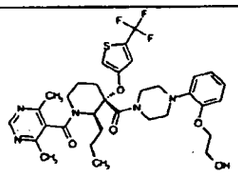
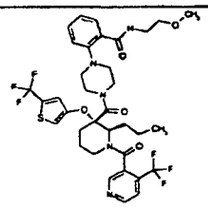
Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

OL
RGT

Patente de Invención

09/8860

2/3

GZ		721.3	7.36
HA		799.4	4.88
HB		830.45	3.54
HC		676.31	4.17
HD		756.4	4.78

The inventive compounds can readily be evaluated to determine activity at the HDM2 protein by known methods such as the fluorescence polarization screening assay that measures the inhibitory concentration that achieves 50% of maximal activity (FP IC_{50}) and the dissociation constant for inhibitor binding (FP Ki). [Zhang et al., J. Analytical Biochemistry 331: 138-146 (2004)].

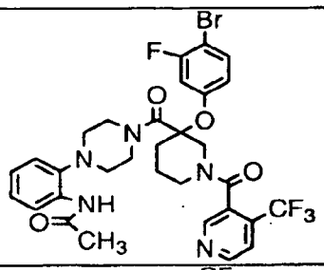
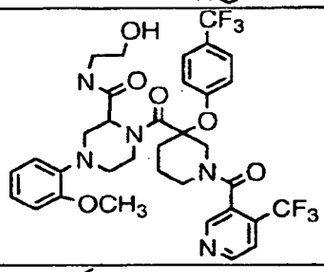
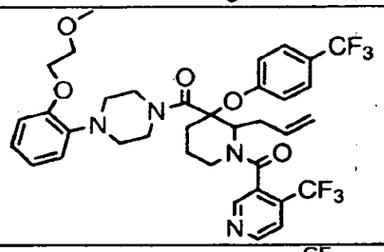
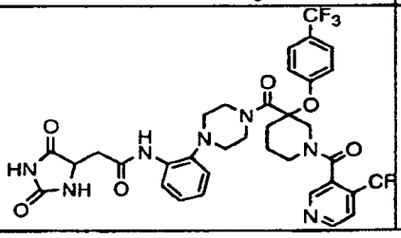
Additionally, compounds are tested for activity at the HDM2 protein using the Cell Viability Assay, which measures the number of viable cells in culture after treatment with the inventive compound for a certain period of time *e.g.* 72 hours based

on quantitation of the ATP present (Cell Viability. IC_{50}). [CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay from Promega].

Compounds of the present application exhibit FP IC_{50}, FP Ki, and Cell Viability IC_{50} values of less than about 50.0 μM.

The HDM2 inhibitory activities for representative compounds of the invention, are shown in Table 2 below.

Table 2

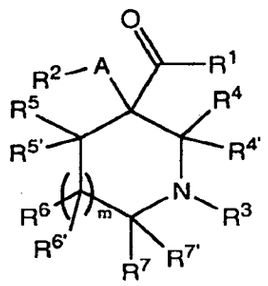
Compound No.	Compound	FP IC50 (μM)
AU		0.51
CR		0.95
N		0.02
EH		0.271

From these test results, it would be apparent to the skilled artisan that the compounds of the invention have utility in treating cancer, diseases involving abnormal cell proliferation and diseases caused by inadequate functioning P53.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



Formula I

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

R^1 is heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl wherein each of said heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl contains independently 1-3 heteroatoms on the ring and further wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl, or heteroaryl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula I and still further, wherein each of said heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl can be unsubstituted or independently substituted with at least one moiety, which may be the same or different, selected from the group Z;

or

R^1 is heteroalkyl or heteroalkenyl wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl contains 1-3 heteroatoms and further wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula I and still further, wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl can be unsubstituted or independently substituted with at least one moiety, which may be the same or different, selected from the group Z;

wherein each Z, which can be the same or different, is independently selected from the group consisting of H, $-OR^9$, $-alkylNR^{10}R^{11}$, $-alkenylNR^{10}R^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}COR^9$, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, cyano, halogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl,

monohaloalkenyl, trihaloheteroalkyl, dihaloheteroalkyl, monohaloheteroalkyl, trihaloheteroalkenyl, dihaloheteroalkenyl, monohaloheteroalkenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heterocyclenyl, heterocyclenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, O-arylalkyl, O-arylalkenyl, -O-heteroaryl, -O-heteroarylalkyl, -O-heteroarylalkenyl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclenylalkyl, -O-heterocyclenylalkenyl, -O-heterocyclyl, -O-heterocyclylalkyl, -O-heterocyclylalkenyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-cycloalkylalkenyl, -O-cyclenyl, -O-cyclenylalkyl, -O-cyclenylalkenyl, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-arylalkyl, -S-arylalkenyl, -S-heteroaryl, -S-heteroarylalkyl, -S-heteroarylalkenyl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclenylalkyl, -S-heterocyclenylalkenyl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclylalkyl, -S-heterocyclylalkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkylalkyl, -S-cycloalkylalkenyl, -S-cyclenyl, -S-cyclenylalkyl, -S-cyclenylalkenyl, -alkyl-SH, , -NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkenyl, -NR^{10}-alkynyl, -NR^{10}-heteroalkyl, -NR^{10}-heteroalkenyl, -NR^{10}-aryl, -NR^{10}-arylalkyl, -NR^{10}-arylalkenyl, -NR^{10}-heteroaryl, -NR^{10}-heteroarylalkyl, -NR^{10}-heteroarylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclenyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclyl, -NR^{10}-heterocyclylalkyl, -NR^{10}-heterocyclylalkenyl, -NR^{10}-cycloalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkenyl, -NR^{10}-cyclenyl, -NR^{10}-cyclenylalkyl, -NR^{10}-cyclenylalkenyl, -CO-alkyl, -CO-alkenyl, -CO-alkynyl, -CO-heteroalkyl, -CO-heteroalkenyl, -CO-aryl, -CO-arylalkyl, -CO-arylalkenyl, -CO-heteroaryl, -CO-heteroarylalkyl, -CO-heteroarylalkenyl, -CO-heterocyclenyl, -CO-heterocyclenylalkyl, -CO-heterocyclenylalkenyl, -CO-heterocyclyl, -CO-heterocyclylalkyl, -CO-heterocyclylalkenyl, -CO-cycloalkyl, -CO-cycloalkylalkyl, -CO-cycloalkylalkenyl, -CO-cyclenyl, -CO-cyclenylalkyl, -CO-cyclenylalkenyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-alkenyl, -SO_2-alkynyl, -SO_2-heteroalkyl, -SO_2-heteroalkenyl, -SO_2-aryl, -SO_2-arylalkyl, -SO_2-arylalkenyl, -SO_2-heteroaryl, -SO_2-heteroarylalkyl, -SO_2-heteroarylalkenyl, -SO_2-heterocyclenyl, -SO_2-heterocyclenylalkyl, -SO_2-heterocyclenylalkenyl, -SO_2-heterocyclyl, -SO_2-

heterocyclylalkyl, -SO_2-heterocyclylalkenyl, -SO_2-cycloalkyl, -SO_2-cycloalkylalkyl, -SO_2-cycloalkylalkenyl, -SO_2-cyclenyl, -SO_2-cyclenylalkyl, -SO_2-cyclenylalkenyl, spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, spirocyclenyl, spiroaryl, wherein each of said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heterocyclenyl, heterocyclenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, O-arylalkyl, O-arylalkenyl, -O-heteroaryl, -O-heteroarylalkyl, -O-heteroarylalkenyl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclenylalkyl, -O-heterocyclenylalkenyl, -O-heterocyclyl, -O-heterocyclylalkyl, -O-heterocyclylalkenyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-cycloalkylalkenyl, -O-cyclenyl, -O-cyclenylalkyl, -O-cyclenylalkenyl, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-arylalkyl, -S-arylalkenyl, -S-heteroaryl, -S-heteroarylalkyl, -S-heteroarylalkenyl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclenylalkyl, -S-heterocyclenylalkenyl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclylalkyl, -S-heterocyclylalkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkylalkyl, -S-cycloalkylalkenyl, -S-cyclenyl, -S-cyclenylalkyl, -S-cyclenylalkenyl, -alkyl-SH, -NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkenyl, -NR^{10}-alkynyl, -NR^{10}-heteroalkyl, -NR^{10}-heteroalkenyl, -NR^{10}-aryl, -NR^{10}-arylalkyl, -NR^{10}-arylalkenyl, -NR^{10}-heteroaryl, -NR^{10}-heteroarylalkyl, -NR^{10}-heteroarylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclenyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkyl, -NR^{10}-heterocyclenylalkenyl, -NR^{10}-heterocyclyl, -NR^{10}-heterocyclylalkyl, -NR^{10}-heterocyclylalkenyl, -NR^{10}-cycloalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkyl, -NR^{10}-cycloalkylalkenyl, -NR^{10}-cyclenyl, -NR^{10}-cyclenylalkyl, -NR^{10}-cyclenylalkenyl, -CO-alkyl, -CO-alkenyl, -CO-alkynyl, -CO-heteroalkyl, -CO-heteroalkenyl, -CO-aryl, -CO-arylalkyl, -CO-arylalkenyl, -CO-heteroaryl, -CO-heteroarylalkyl, -CO-heteroarylalkenyl, -CO-heterocyclenyl, -CO-heterocyclenylalkyl, -CO-heterocyclenylalkenyl, -CO-heterocyclyl, -CO-heterocyclylalkyl, -CO-heterocyclylalkenyl, -CO-cycloalkyl, -CO-cycloalkylalkyl, -CO-cycloalkylalkenyl, -CO-cyclenyl, -CO-cyclenylalkyl, -CO-cyclenylalkenyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-alkenyl, -SO_2-alkynyl, -SO_2-heteroalkyl, -SO_2-heteroalkenyl, -SO_2-aryl, -SO_2-arylalkyl, -SO_2-arylalkenyl, -SO_2-heteroaryl, -SO_2-

heteroarylalkyl, -SO_2-heteroarylalkenyl, -SO_2-heterocyclenyl, -SO_2-heterocyclenylalkyl, -SO_2-heterocyclenylalkenyl, -SO_2-heterocyclyl, -SO_2-heterocyclylalkyl, -SO_2-heterocyclylalkenyl, -SO_2-cycloalkyl, -SO_2-cycloalkylalkyl, -SO_2-cycloalkylalkenyl, -SO_2-cyclenyl, -SO_2-cyclenylalkyl, -SO_2-cyclenylalkenyl, spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, spirocyclenyl, spiroaryl, can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which may be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halogen, -CN, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, -O-alkyl, -O-alkenyl,-O-alkynyl, -S-alkyl, -S-alkenyl,-S-alkynyl, hydroxyl, carboxyl, -CO_2-alkyl, -CO-NR^8R^9, -NR^8COR^9, -$NR^8SO_2R^9$, -$NR^8CONR^8R^9$, -$NR^8CO_2R^9$, -OR^9,-SR^9,-SO_2R^9, -COR^9, -alkylNR^8R^9, -alkenylNR^8R^9, -NR^8R^9, -heteroalkyl, heteroalkenyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, -trihaloheteroalkyl, dihaloheteroalkyl, monohaloheteroalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, -S-alkyl-S-alkyl, -S-alkyl-O-alkyl, -O-alkyl-S-alkyl, -S-alkyl-(S-alkyl)$_b$-S-alkyl, -S-alkyl-(O-alkyl)$_b$-S-alkyl, -O-alkyl-(S-alkyl)$_b$-O-alkyl, -S-alkyl-(S-alkyl)$_b$-O-alkyl, -O-alkyl-(S-alkyl)$_b$-S-alkyl, -S-alkyl-(S-alkyl-O-alkyl)$_b$-S-alkyl, -O-alkyl-(S-alkyl-O-alkyl)$_b$-O-alkyl, SH-alkoxyalkoxyl, -S-alkyl-S-alkyl-SH, -S-alkyl-(S-alkyl)$_b$-SH, -O-alkyl-S-alkyl-SH, -O-alkyl-(S-alkyl)$_b$-SH, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, -O-alkyl-NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkyl-O-alkyl, and –NR^{10}-alkyl-NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkyl-S-alkyl, -S-alkyl-NR^{10}-alkyl, -NR^{10}-alkyl-(NR^{10}-alkyl)$_b$-NR^{10}-alkyl,

further wherein, R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl,-NH_2, -N(alkyl)$_2$, -N(alkenyl)$_2$, -NHalkyl, -NHalkenyl, -NH-alkyl-O-alkyl, -NH-alkenyl-O-alkyl, -alkyl-S-alkyl, -alkyl-O-alkyl, -alkenyl-O-alkenyl, -alkyl-O-alkenyl, -alkenyl-S-alkyl, -alkenyl-S-alkenyl, trifluroalkyl, difluroalkyl, monofluroalkyl, alkoxy, -S-alkyl, -alkyl-S-alkyl, alkoxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, -alkyl$N$(alkyl)$_2$, -

alkylNHalkyl, -alkyl-NH_2, -alkenyl-N(alkyl)$_2$, -alkyl-N(alkenyl)$_2$, -alkyl-Nalkyl(alkenyl), -alkenyl-NH_2, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, -alkyl-SH, -alkenyl-SH, -alkylCO_2H, -alkylCO_2alkyl, -alkylCONHalkyl, -alkyl$CONH_2$, -alkylCON(alkyl)$_2$, -alkylCON(alkenyl)$_2$, wherein each of said cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkyl, heteroalkenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of alkyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkoxy, -S-alkyl-S-alkyl, hydroxyalkyl, -alkylSH, hydroxyalkenyl, -alkyl-NH_2, -alkyl-N(alkyl)$_2$, and -alkylNHalkyl,

b is 0-3;

R^{10} and R^{11}, which can be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, alkoxyalkyl, alkenoxyalkyl, alkynoxyalkyl, cycloalkoxyalkyl, cycloalkenoxyalkyl, aryloxyalkyl, heterocycloalkoxyalkyl, heterocycloalkenoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, cyclenylalkoxyalkyl, arylalkoxyalkyl, heterocyclylalkoxyalkyl, heterocyclenylalkoxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, -alkyl-S-alkyl, -alkyl-S-alkenyl, -alkyl-S-alkynyl, -alkyl-S-cycloalkyl, -alkyl-S-cyclenyl, -alkyl-S-aryl, -alkyl-S-heterocyclyl, -alkyl-S-heterocyclenyl, -alkyl-S-heteroaryl, -alkyl-S-cycloalkylalkyl, -alkyl-S-cyclenylalkyl, -alkyl-S-arylalkyl, -alkyl-S-heterocyclylalkyl, -alkyl-S-heterocyclenylalkyl, -alkyl-S-heteroarylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, -alkyl-SH, -alkenyl-SH, -alkylNH_2, -alkenylNH_2, -COR^9, -CO_2alkyl, -CO_2alkenyl,-alkylN(alkoxy)$_2$, -alkylNHalkoxy, -$CONHSO_2$alkyl, -$CONHSO_2$alkenyl, -CONalkylSO_2alkyl, -CONHalkyl, -CONHalkenyl, -alkylCO_2alkyl, -alkylCONHalkyl, -alkyl$CONH_2$, -alkylCON(alkyl)$_2$, -alkylCON(alkenyl)$_2$, -alkylCO_2H, -alkylN(alkyl)$_2$, -alkylNHalkyl, -alkyl-NH_2, -alkenyl-N(alkyl)$_2$, -alkyl-N(alkenyl)$_2$, -alkyl-Nalkyl(alkenyl), -alkenyl-NH_2,

wherein each of said cycloalkyl, cyclenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkoxyalkyl, cycloalkenoxyalkyl, aryloxyalkyl, heterocycloalkoxyalkyl, heterocycloalkenoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl,

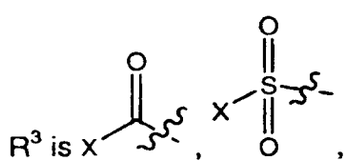
cycloalkylalkoxyalkyl, cyclenylalkoxyalkyl, arylalkoxyalkyl, heterocyclylalkoxyalkyl, heterocyclenylalkoxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which may be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, -CN, hydroxyl, -SH, $-NH_2$, $-N(alkyl)_2$, $-N(alkenyl)_2$, $-N(alkoxyalkyl)_2$, trifluroalkyl, difluroalkyl, monofluroalkyl, alkoxy, -S-alkyl, halogen, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, -alkylSH, $-COR^9$, $-SO_2R^9$, heteroalkyl, alkoxyalkoxy, -S-alkyl-S-alkyl, $-alkylNH_2$, $-alkyl-N(alkyl)_2$, and -alkylNHalkyl,

further wherein, in any $-NR^{10}R^{11}$ in Formula I, said R^{10} and R^{11} can optionally be joined together with the N of said $-NR^{10}R^{11}$ to form a cyclic ring;

A is O, CR^8R^9, S, SO_2, NR^{10}, or CO;

m is 0-2;

R^2 is aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl wherein each of said aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which may be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkenoxy, aryloxy, cyclenyloxy, cycloalkyloxy, heteroaryloxy, heterocyclenyloxy, heterocyclyloxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cycloalkyl, heterocyclyl, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cyclenyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclenyl, -S-heteroaryl, -S-trifluroalkyl, -S-difluroalkyl, -S-monofluroalkyl, S-trifluroalkenyl, -S-difluroalkenyl, -S-monofluroalkenyl cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

R^3 is  , -O-X, $-NR^{10}$-X, -S-X, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl, wherein X is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, cyclenylalkyl,

heterocyclenylalkyl, alkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, alkenyl, or alkynyl,

further wherein, each of said X, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkenoxy, aryloxy, cyclenyloxy, cycloalkyloxy, heteroaryloxy, heterocyclenyloxy, heterocyclyloxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, -$CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cycloalkyl, heterocyclyl, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cyclenyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclenyl, -S-heteroaryl, -S-trifluroalkyl, -S-difluroalkyl, -S-monofluroalkyl, cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

R^4 or $R^{4'}$, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, $-alkylCO_2R^9$, $alkylOCOR^9$, $-alkylNR^{10}COR^9$, hydroxyalkenyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, aminoalkyl, aminoalkenyl, $alkylNR^{10}R^{11}$, $alkenylNR^{10}R^{11}$, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, cycloalkylalkynyl, cyclenylalkynyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, heterocylenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, and heteroarylalkenyl, wherein each of said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, $-alkylCO_2R^9$, $alkylOCOR^9$, $-alkylNR^{10}COR^9$, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, aminoalkyl, aminoalkenyl, $alkylNR^{10}R^{11}$, $alkenylNR^{10}R^{11}$, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkenyl, cyclenylalkyl, cyclenylalkenyl, cycloalkylalkynyl, cyclenylalkynyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkenyl, heterocylenylalkyl, heterocyclenylalkenyl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, and heteroarylalkenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkenoxy, aryloxy, cyclenyloxy, cycloalkyloxy, heteroaryloxy, heterocyclenyloxy, heterocyclyloxy,

alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, -$CONR^{10}R^{11}$, -$COOR^{9}$, -$OCOR^{9}$, -$NR^{10}COR^{9}$, cycloalkyl, heterocyclyl, -$NR^{10}R^{11}$, -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-cycloalkyl, -S-cyclenyl, -S-aryl, -S-heterocyclyl, -S-heterocyclenyl, -S-heteroaryl, -S-trifluroalkyl, -S-difluroalkyl, -S-monofluroalkyl, cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

or

wherein R^4 and $R^{4'}$ or R^5 and $R^{5'}$ or R^6 and $R^{6'}$ or R^7 and $R^{7'}$, together with the carbon to which each is attached, independently form a spirocyclic group, wherein said spirocyclic group can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, monohaloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, alkenyl, trifluroalkoxy, difluroalkoxy , monofluroalkoxy, heteroalkyl, heteroalkenyl, carboxyl, -$CONR^{10}R^{11}$, -$COOR^{9}$, -$OCOR^{9}$, -$NR^{10}COR^{9}$, cycloalkyl, heterocyclyl, -$NR^{10}R^{11}$, alkylthio, trifluroalkylthio, difluroalkylthio, monofluroalkylthio, cyclenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

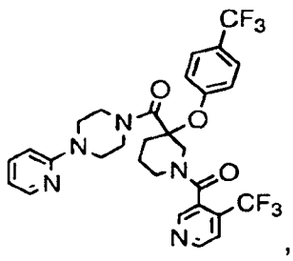
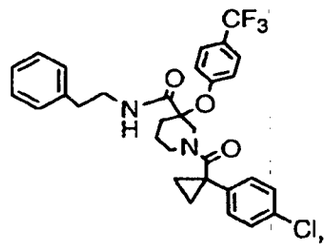
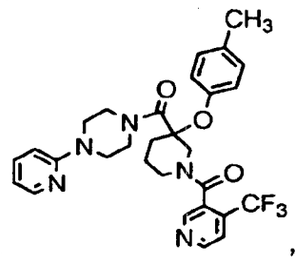
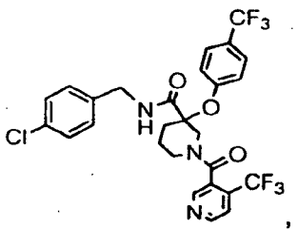
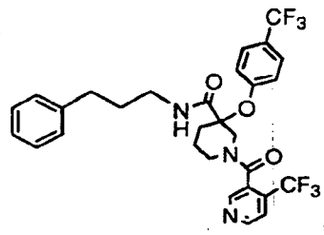
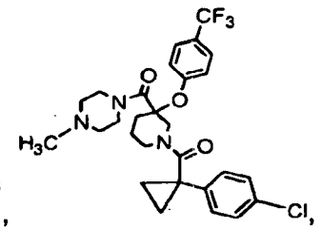
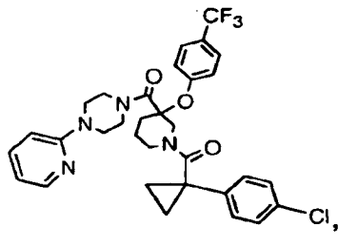
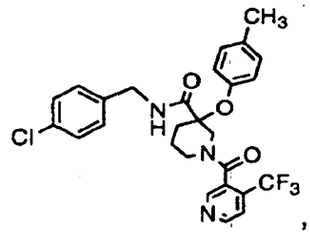
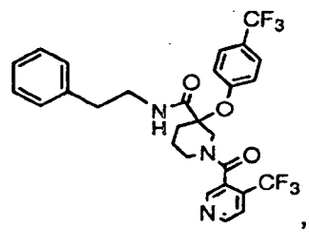
R^4 and R^1 together with the atoms to which each is attached, can cyclicize to form, together with the parent ring, a fused heterocyclyl or fused heterocyclenyl, wherein each of said fused heterocyclyl or fused heterocyclenyl can be unsubstituted or independently substituted with one or more moieties, each moiety being independently selected from the group Z;

R^5, $R^{5'}$, R^7 or $R^{7'}$, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, -S-alkyl, heteroalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkyl$NR^{10}R^{11}$, trihaloalkyl, dihaloalkyl, monohaloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, heterocyclylalkyl, or heterocyclenylalkyl, wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, cyclenylalkyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, hydroxyl, -SH, -NH2, halogen, trifluroalkyl, difluroalkyl, and monofluroalkyl;

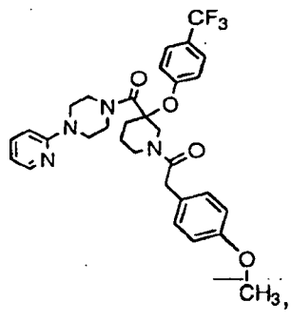
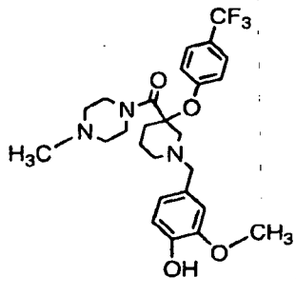
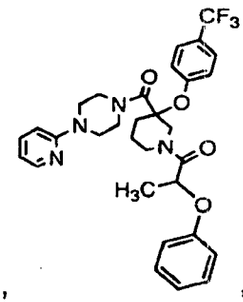
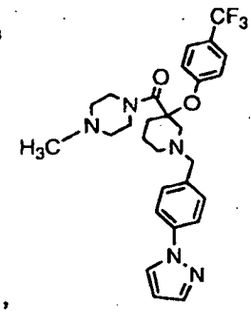
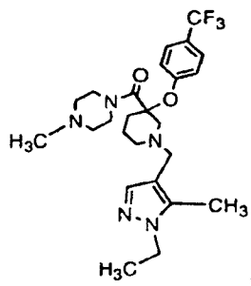
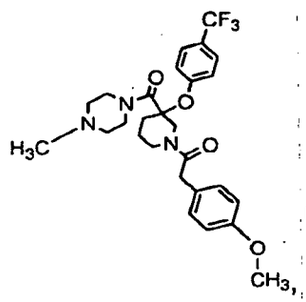
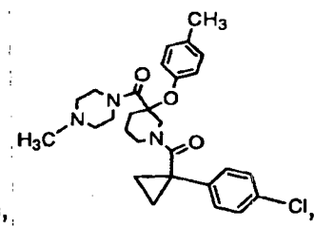
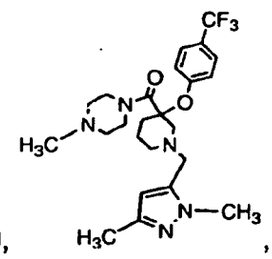
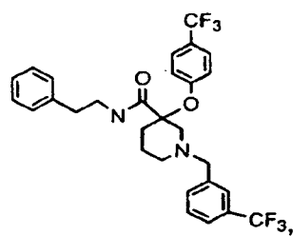
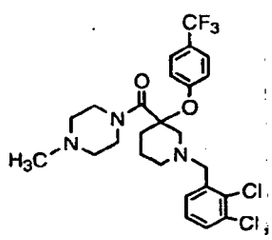
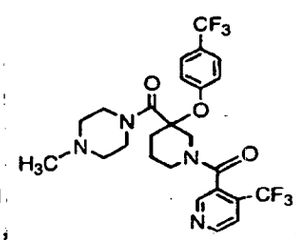
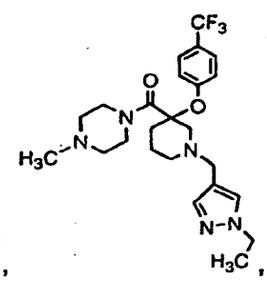
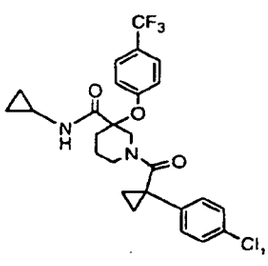
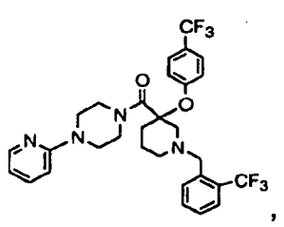
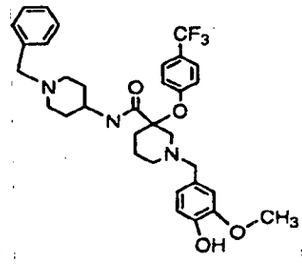
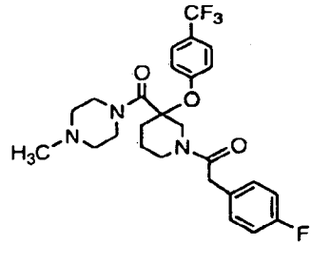
R^6 or $R^{6'}$, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkoxyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, and monohaloalky;

R^6 and R^7 or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 together with the carbon to which each is attached, can independently cyclicize to form a fused cycloalkyl, cyclenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl together with the parent ring;

provided that the following compounds, which are identified as Group A Compounds herein, are excluded from Formula I:

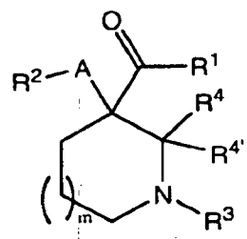

,

,

,

,

,

,

,

,

,

190


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, and


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof.

2. A compound of Formula II:



Formula II

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

R^1 is heterocyclyl or heterocyclenyl wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl contains independently 1-3 heteroatoms on the ring and further wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula II and still further, wherein each of said heterocyclyl or heterocyclenyl can be unsubstituted or independently substituted with at least one Z;

or

R^1 is heteroalkyl or heteroalkenyl wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl contains 1-3 heteroatoms and further wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl is attached by one of its heteroatoms to the carbonyl in Formula II and still further, wherein each of said heteroalkyl or heteroalkenyl can be unsubstituted or independently substituted with at least one Z;

wherein each Z, which can be the same or different, is independently selected from the group consisting of H, amide, amine, ester, cyano, halogen, carboxyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkenyl, alkylthio, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkenyl, -NH-alkyl, -NH-alkenyl, -NH-alkynyl, -NH-heteroalkyl, -NH-heteroalkenyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heterocyclenyl, -NH-heterocyclyl, -NH-cycloalkyl, -NH-cycloalkenyl, spiroheteroaryl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, spirocyclenyl, spiroaryl,

wherein each of said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-heteroalkyl, -O-heteroalkenyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heterocyclenyl, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkyl, -O-cycloalkenyl, alkylthio, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-heteroalkyl, -S-heteroalkenyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heterocyclenyl, -S-heterocyclyl, -S-cycloalkyl, -S-cycloalkenyl, -NH-alkyl, -NH-alkenyl, -NH-alkynyl, -NH-heteroalkyl, -NH-heteroalkenyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heterocyclenyl, -NH-heterocyclyl, -NH-cycloalkyl, -NH-cycloalkenyl, spiroheterocyclenyl, spiroheterocyclyl, spirocycloalkyl, or spirocyclenyl,

can be unsubstituted or substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, ether, thioether, hydroxyl, carboxyl, ester, amide, amine, -heteroalkyl, -heteroalkyltrihaloalkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, -CN, hydroxyalkyl sulfonamide, urea, carbamate, $-NCO_2$alkenyl, $-NCO_2$alkyl, $-NCO_2$alkynyl, $-NH-SO_2CH_2CF_3$, $-NH-SO_2CH_3$, alkoxyalkoxy, alkylthioalkylthio, alkoxyalkylthio, alkylthioalkoxy,

-O-alkyl-NH-alkyl, -NH-alkyl-O-alkyl, and -NH-alkyl-NH-alkyl;

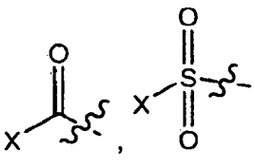
A is O, CH_2, S, SO_2, NH, or CO;

m is 0-2;

R^2 is aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl wherein each of said aryl, heteroaryl, cyclyl, heterocyclyl, cyclenyl, or heterocyclenyl can be unsubstituted or substituted with one or more moieties, each moiety being independently selected from the group consisting of hydrogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloheteroalkyl, dihaloheteroalkyl, haloheteroalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, trihaloheteroalkenyl, dihaloheteroalkenyl, haloheteroalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, heteroalkyl, carboxyl, amide, amine, ester, alkenyl, heteroalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, -NH-alkyl, alkylthio, cycloalkenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, and alkynyl;

R^3 is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkenylalkyl,

193

heterocyclenylalkyl,  , -O-X, or -N-X wherein X is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkenylalkyl, heterocyclenylalkyl, alkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, alkenyl, or alkynyl,

wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkenylalkyl, heterocyclenylalkyl and X can be unsubstituted or substituted with one or more moieties each moiety being independently selected from the group consisting of hydrogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, carboxyl, amide, amine, ester, heteroalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, -NH-alkyl, alkylthio, -NH-alkenyl, -SH-alkenyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, alkynyl, or heteroakynyl;

R^4 or $R^{4'}$, which may be the same or different, are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, -alkylalkylester, ether, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, amine, hydroxyl, carboxyl, CN, ester, or amide,

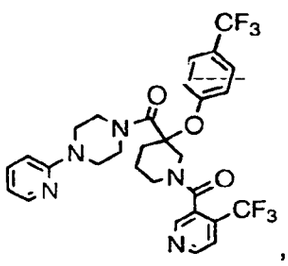
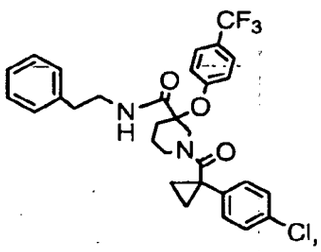
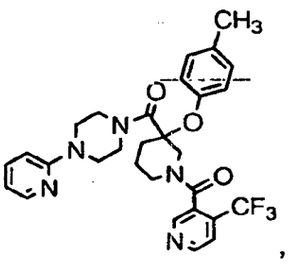
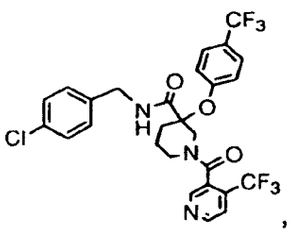
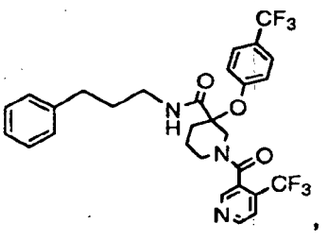
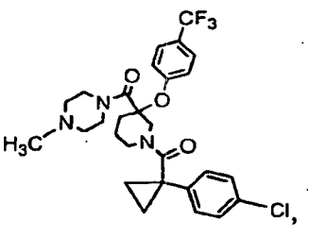
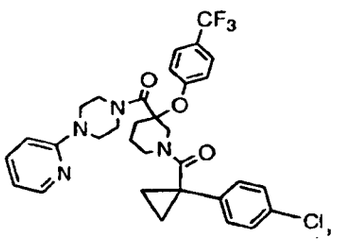
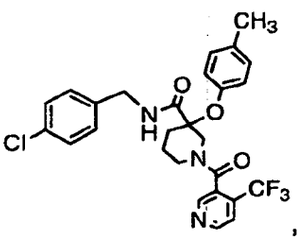
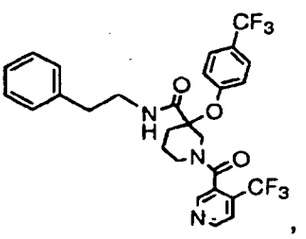
wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, hydroxyalkyl, -alkylalkylester, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, or heteroaryl can be unsubstituted or independently substituted with one or more moieties, each moiety being independently selected from the group consisting of hydrogen, trihaloalkyl, dihaloalkyl, haloalkyl, trihaloalkenyl, dihaloalkenyl, haloalkenyl, halogen, CN, hydroxyl, thiohydroxyl, amine, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, carboxyl, amide, amine, ester, heteroalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, -NH-alkyl, alkylthio, -NH-alkenyl, -SH-alkenyl, cycloalkenyl, heterocyclenyl, aryl, heteroaryl, alkynyl, or heteroakynyl;

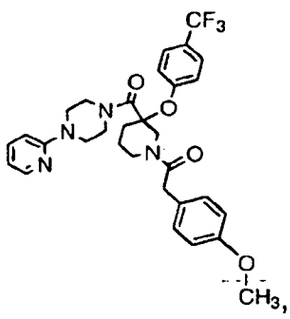
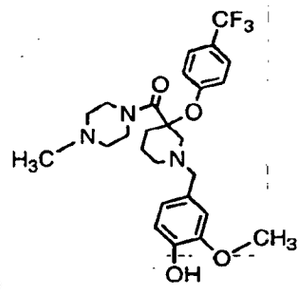
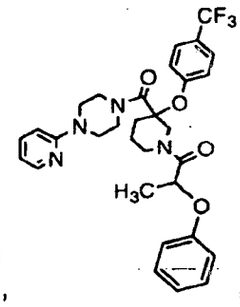
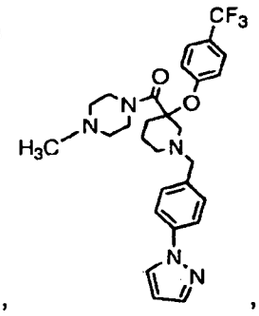
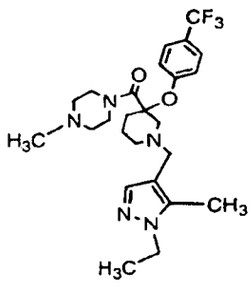
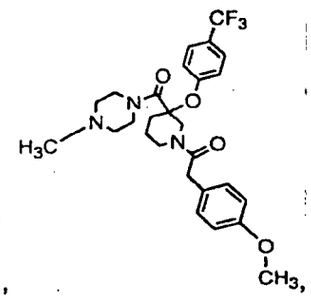
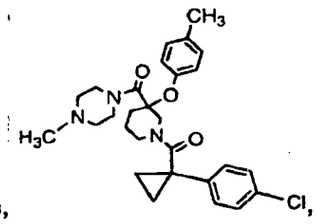
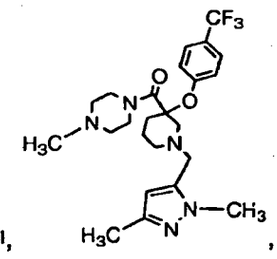
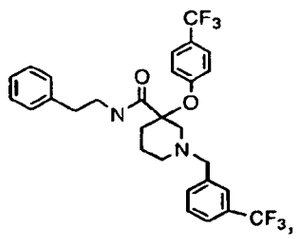
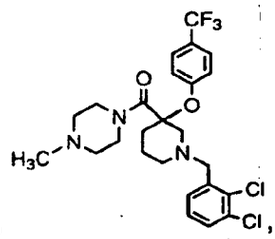
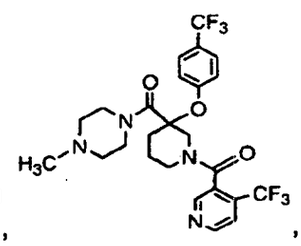
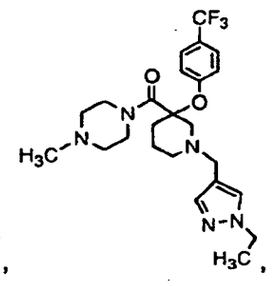
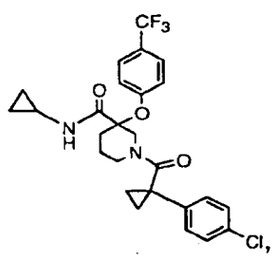
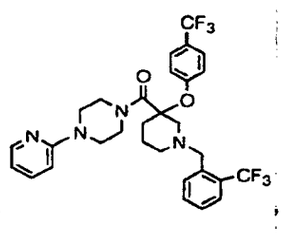
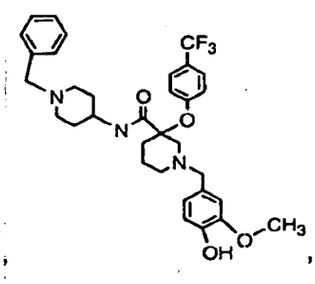
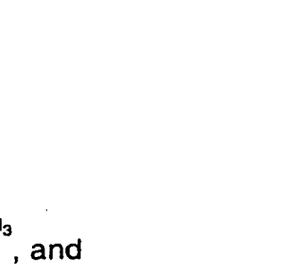
or

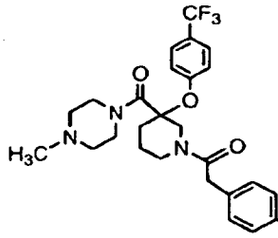
194

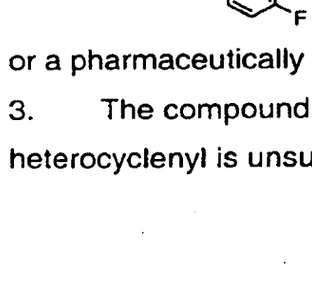
R^4 and $R^{4'}$ together with the carbon to which it is attached, can cyclicize to form a spirocyclic, spiroheterocyclic, spirocyclenyl, or spiroheterocyclenyl;

provided that the following compounds, which are identified as Group A Compounds herein, are excluded from Formula II:


,

,

,

,

,

,

,

,

,





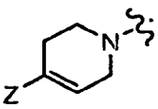
, and

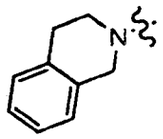
5

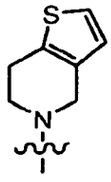
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof.

3. The compound of claim 1, wherein, R^1 is heterocyclenyl, wherein said heterocyclenyl is unsubstituted or substituted with aryl.

196

4. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein Z is phenyl.

5. The compound of claim 1, wherein, R^1 is 

6. The compound of claim 1, wherein, R^1 is 

7. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein Z is –O-phenyl.

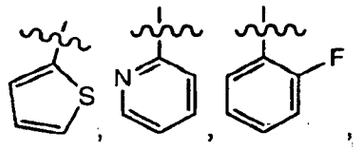
8. The compound of claim 1, wherein, R^1 is heterocyclyl substituted with Z, wherein Z is phenyl, further wherein, said phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which may be the same or different, independently selected from the group consisting of halogen, –S-heteroraryl, heterocyclyl, -O-heterocyclyl, alkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxyl, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, heterocyclylalkyl, -NHCONHalkylCOOalkyl, -O-alkylCONR^{10}R^{11}, -O-alkylNR^{10}R^{11}, -O-alkylCONSO$_2$R^9, -NCOalkylcarboxyl, -CONHalkyl-O-alkyl, -O-heterocyclylalkyl, wherein said heterocyclylalkyl is unsubstituted or substituted with hydroxyalkyl, and still further wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, and cycloalkyl;

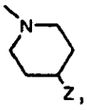
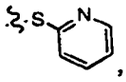
b is 1.

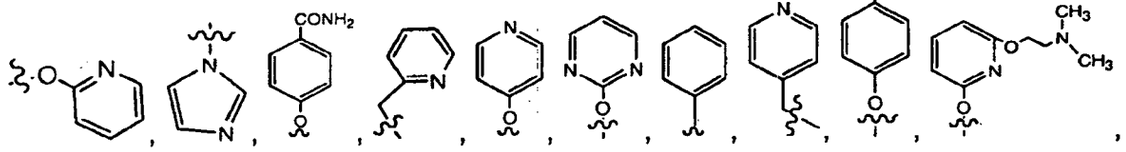
9. The compound of claim 1, wherein, R^1 is piperazinyl, piperidinyl, or pyrrolidinyl substituted with Z, wherein Z is phenyl, wherein said phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which may be the same or different, independently selected from the group consisting of halogen, –S-heteroraryl, heterocyclyl, -O-heterocyclyl, alkoxyalkoxyl, hydroxyalkoxyl, alkoxy(alkoxy)$_b$alkoxyl, hydroxyalkoxyalkoxyl, heterocyclylalkyl, -NHCONHalkylCOOalkyl, -O-alkylCONR^{10}R^{11}, -O-alkylNR^{10}R^{11}, -O-alkylCONSO$_2$R^9, -NCOalkylcarboxyl, -CONHalkyl-O-alkyl, -O-heterocyclylalkyl, wherein said heterocyclylalkyl is unsubstituted or substituted with hydroxyalkyl, further wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group

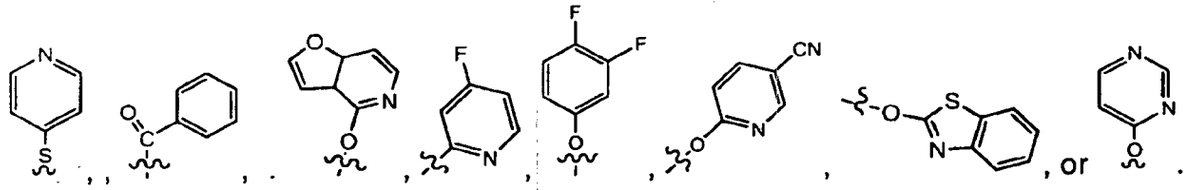
197

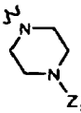
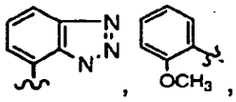
consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, and cycloalkyl, and still further wherein b is 1.

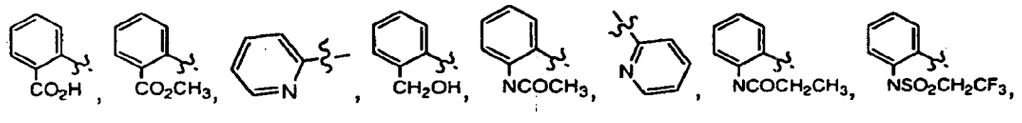
10. The compound of claim 1, wherein R^1 is heterocyclyl substituted with Z, wherein Z is  , or -O-pyridinyl, wherein said –O- pyridinyl can be unsubstituted or substituted with $-CONH_2$.

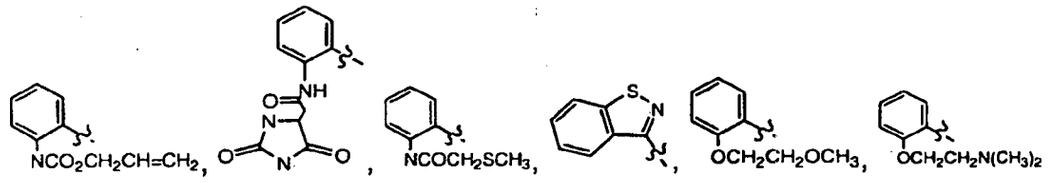
11. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein Z is  ,

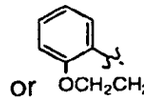


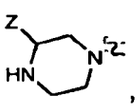


12. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein Z is  ,

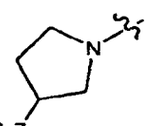
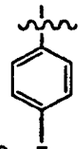


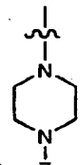
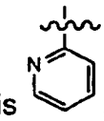
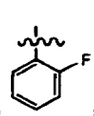


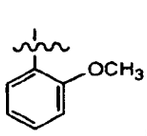
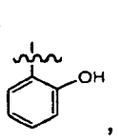
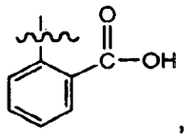
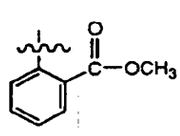
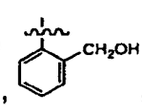
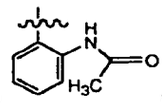
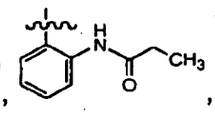
or  .

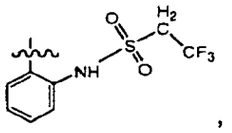
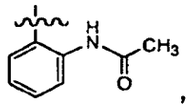
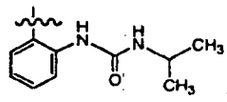
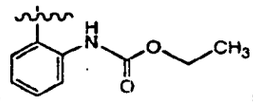
13. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein Z is $-CO_2CH_3$,

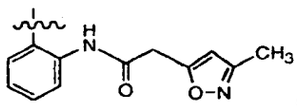
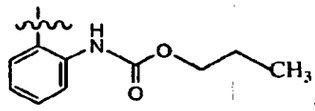
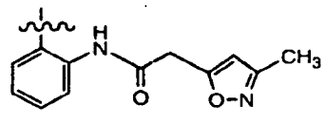
198

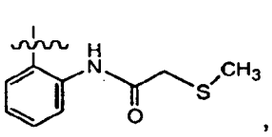
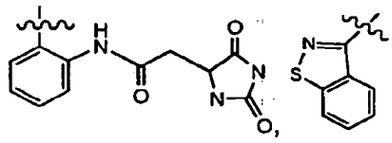
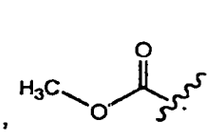
14. The compound of claim 1, wherein,R^1 is  , wherein Z is  or  .

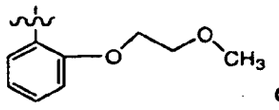
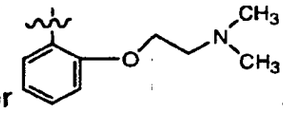
15. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein Z is  ,  ,

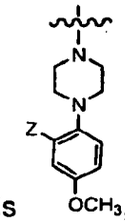
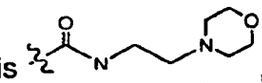
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

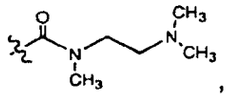
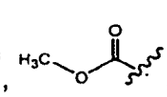
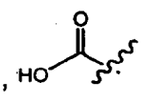
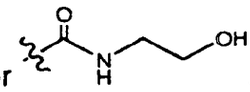
 ,  ,  ,  ,

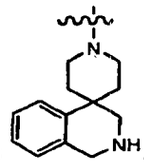
5  ,  ,  ,

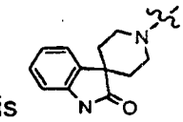
 ,  ,  ,

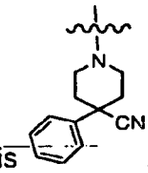
 or  .

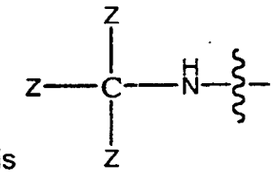
16. The compound of claim 1, wherein,R^1 is  , wherein Z is  ,

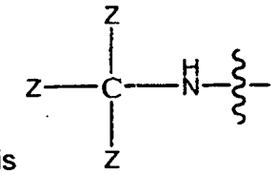
 ,  ,  , or  .

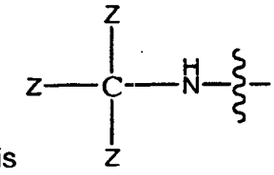
17. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  .

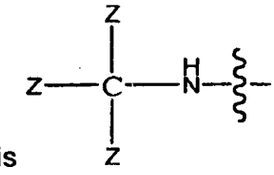
18. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  .

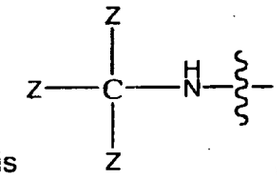
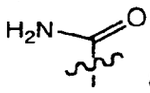
19. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  .

20. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, methylester, and phenyl substituted in its para position with chloro.

21. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl substituted in its para position with hydroxyl.

22. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, phenyl substituted in its para position with hydroxyl.

23. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen, , and unsubstituted aryl.

24. The compound of claim 1, wherein, R^1 is  , wherein each Z is different and independently selected from the group consisting of hydrogen,  and phenyl.

25. The compound of claim 1, wherein, A is O.

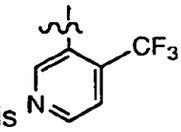
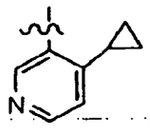
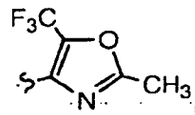
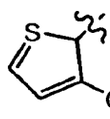
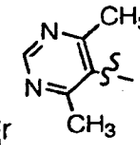
26. The compound of claim 1, wherein, R^2 is heteroaryl or aryl, wherein said heteroaryl or aryl, can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trifluroalkyl, difluroalkyl, -O-trifluroalkyl, -S-trifluroalkyl, -O-difluroalkyl, alkyl, and halogen.

27. The compound of claim 1, wherein, R^2 is thiophene, phenyl, or 4-*H*-pyrazole wherein said thiophene, 4-*H*-pyrazole, or phenyl can be unsubstituted or substituted with at least one moiety, which can be the same or different, independently selected from the group consisting of trifluromethyl, difluromethyl, -O-trifluromethyl, -S-trifluromethyl, -O-difluromethyl, methyl, R, Br, Cl, and I.

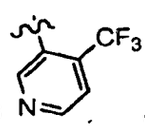
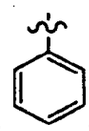
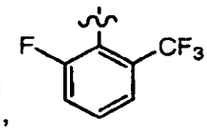
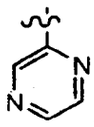
28. The compound of claim 1, wherein, R^3 is –CO-X or $-SO_2$-X wherein X is heteroaryl, arylalkyl, aryl, alkyl, or trifluroalkyl, wherein said heteroaryl or arylalkyl, can be unsubstituted or substituted, with at least one moiety, independently selected from the group consisting of trifluroalkyl, halogen and cycloalkyl.

29. The compound of claim 1, wherein, R^3 is –CO-X or $-SO_2$-X, wherein X is pyridinyl, oxazolyl, thiophene, pyrimidinyl, phenylmethyl, phenyl, 2,2-dimethylpropyl, ethyl, or trifluroethyl, wherein each of said pyridinyl, oxazolyl, thiophene, pyrimidinyl or phenylmethyl can be unsubstituted or substituted, with at least one moiety, independently selected from the group consisting of trifluromethyl, methyl, chloro and cyclopropyl.

101

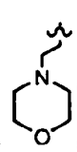
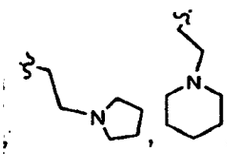
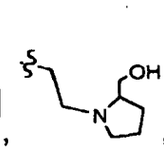
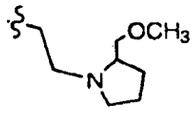
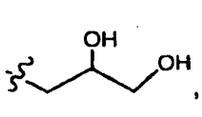
30. The compound of claim 1, wherein, R^3 is –CO-X, wherein X is  ,  ,  ,  , or  .

31. The compound of claim 1, wherein, R^3 is $-SO_2$-X, wherein X is ethyl or trifluroethyl.

32. The compound of claim 1, wherein, R^3 is  ,  ,  or  .

33. The compound of claim 1, wherein, R^4 or $R^{4'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, heterocyclylalkyl, -alkylNR^8R^9, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, alkylesteralkyl, and alkoxyalkyl, wherein each of said heterocyclylalkyl, hydroxyalkyl or alkyl can be unsubstituted or substituted with a moiety selected from the group consisting of alkoxyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, and hydroxyl, further wherein said R^{10} and R^{11}, which may be the same or different, are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

34. The compound of claim 1, wherein, R^4 and $R^{4'}$, together with the carbon to which they are attached, form a spirocyclopropyl.

35. The compound of claim 1, wherein, R^4 or $R^{4'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, propyl, propenyl, butenyl, aminoalkyl, cycloalkylalkyl, methylesterethyl,  ,  ,  ,  , $-CH_2CH_2N(ethyl)_2$, $-CH_2CH_2N(methyl)_2$, $-CH_2CH_2$-OH,  ,  , and $-CH_2OCH_3$.

202

36. The compound of claim 1, wherein, R^4 and the nitrogen of R^1 attached to the carbonyl attached to the parent ring, together with the carbon to which each is attached, form a fused piperidin-2-one ring.

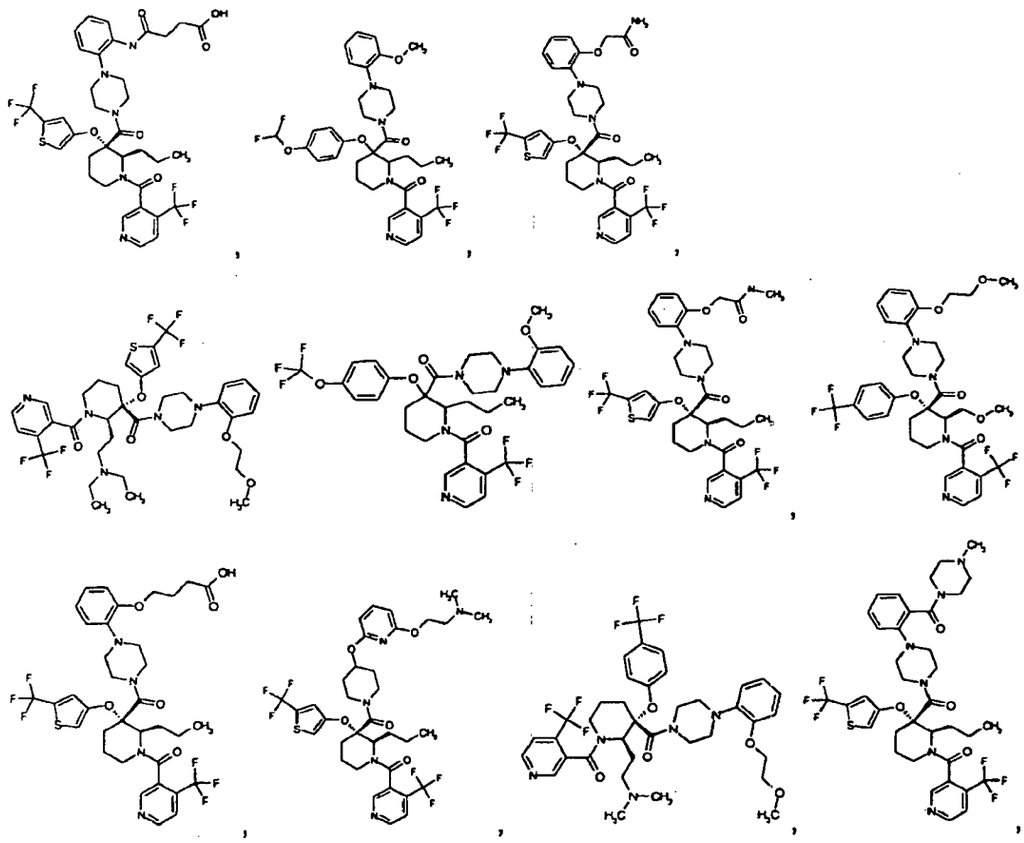
37. The compound of claim 1, wherein, R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, R^7, and $R^{7'}$ are each independently hydrogen.

38. The compound of claim 1, wherein, R^7 or $R^{7'}$ phenyl.

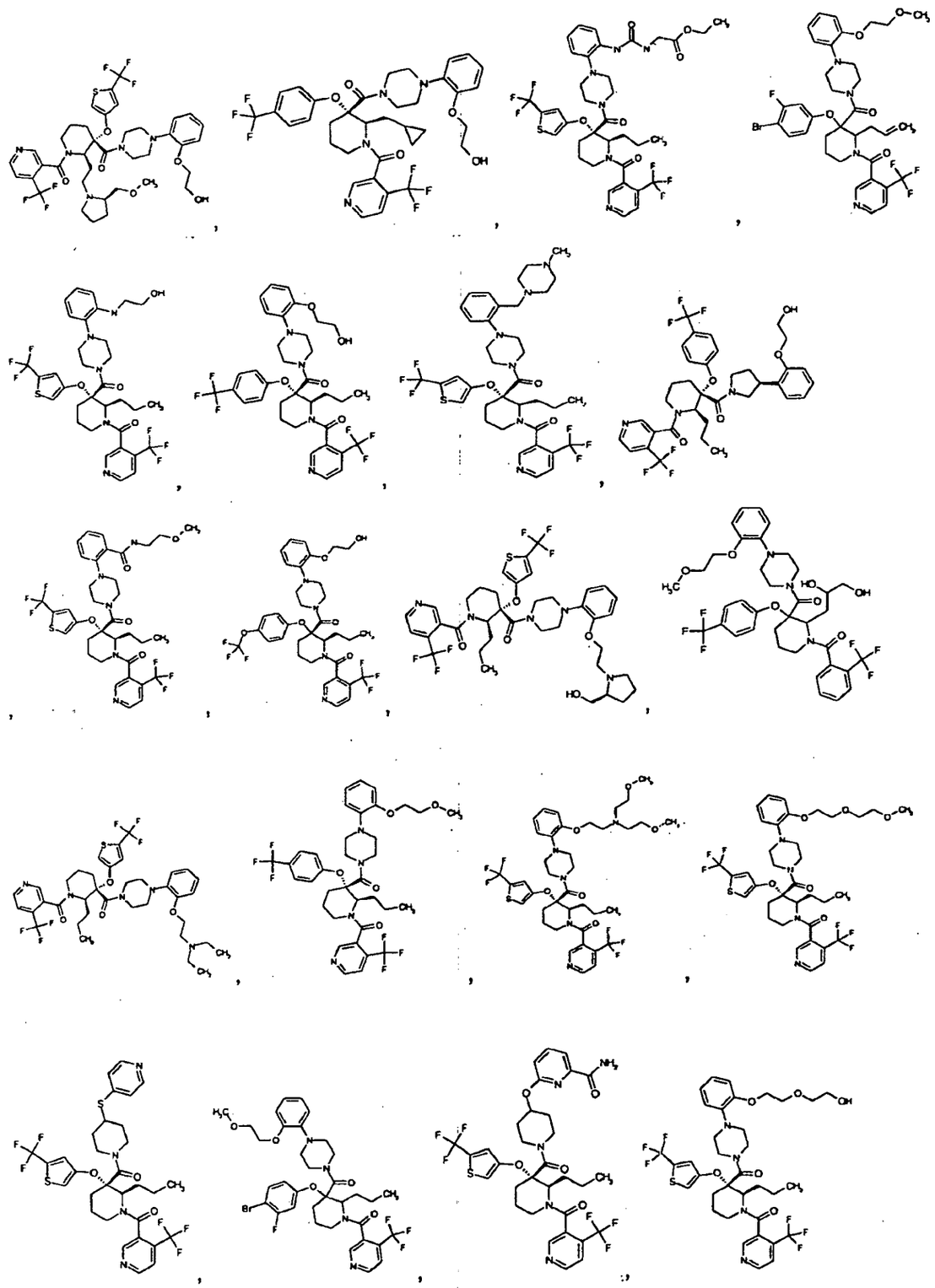
39. The compound of claim 1, wherein, R^6 and R^7 together with the carbons to which they are attached, form a fused cyclopropyl ring.

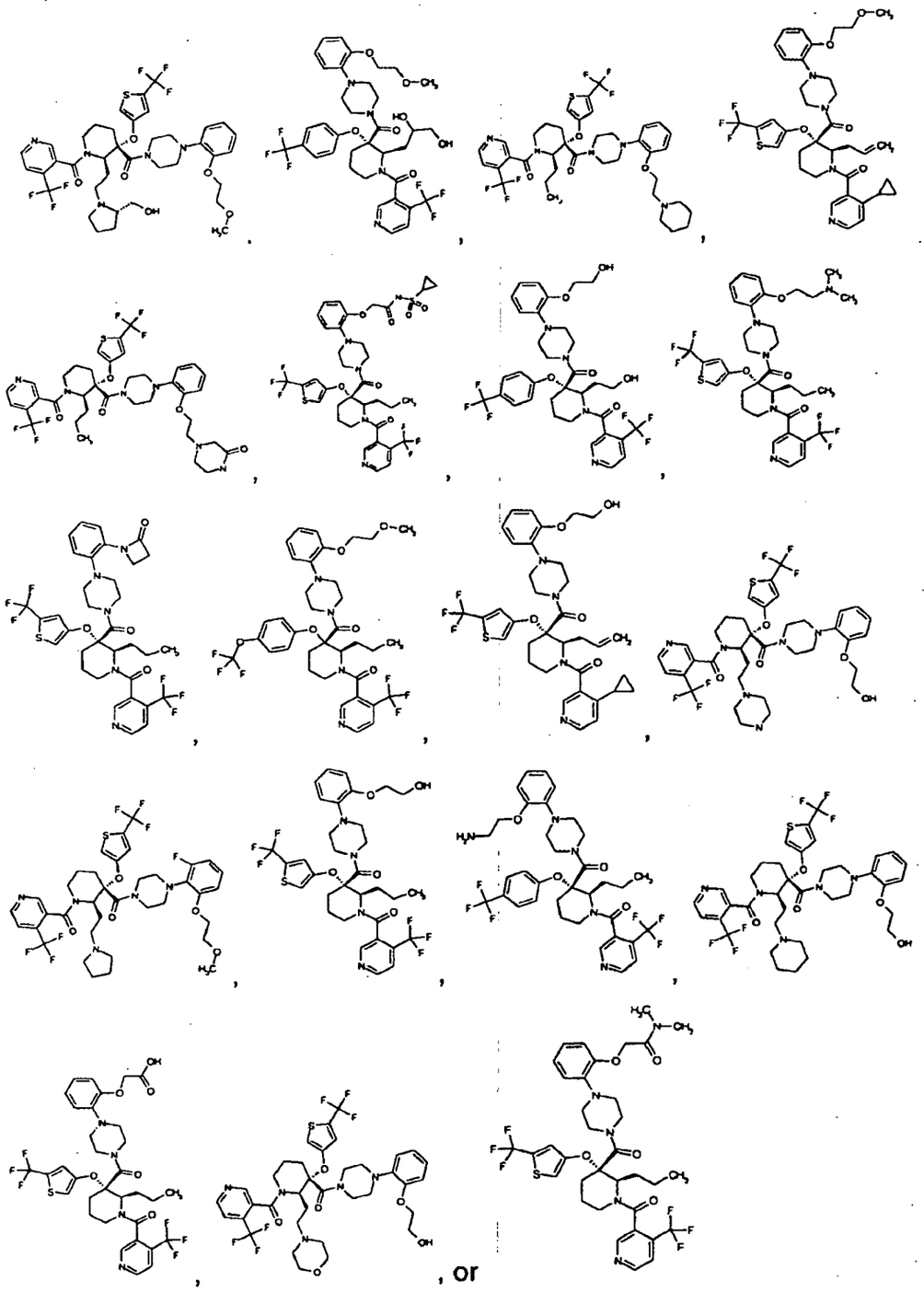
40. The compound of claim 1, wherein, m is 1.

41. A compound of the formula:



203





or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

42. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt,

205

solvate, ester, or prodrug thereof, in combination with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

43. The pharmaceutical composition according to claim 42, further comprising one or more anti-cancer agents different from the compound of claim 1.

44. The pharmaceutical composition of claim 43, wherein said anti-cancer agents are selected from the group consisting of cytostatic agents, cytotoxic agents, targeted therapeutic agents (small molecules, biologics, siRNA and microRNA) against cancer and neoplastic diseases,

anti-metabolites (such as methoxtrexate, 5-fluorouracil, gemcitabine, fludarabine, capecitabine);

alkylating agents, such as temozolomide, cyclophosphamide,

DNA interactive and DNA damaging agents, such as cisplatin, oxaliplatin, doxorubicin,

Ionizing irradiation, such as radiation therapy,

topoisomerase II inhibitors, such as etoposide, doxorubicin,

topoisomerase I inhibitors, such as irinotecan, topotecan,

tubulin interacting agents, such as paclitaxel, docetaxel, Abraxane, epothilones,

kinesin spindle protein inhibitors,

spindle checkpoint inhibitors,

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors

Matrix metalloprotease (MMP) inhibitors

Protease inhibitors, such as cathepsin D and cathepsin K inhibitors

Proteosome or ubiquitination inhibitors, such as bortezomib,

Activator of mutant P53 to restore its wild-type P53 activity

Adenoviral-P53

Bcl-2 inhibitors, such as ABT-263

Heat shock protein (HSP) modulators, such as geldanamycin and 17-AAG

Histone deacetylase (HDAC) inhibitors, such as vorinostat (SAHA),

sex hormone modulating agents,

anti-estrogens, such as tamoxifen, fulvestrant,

selective estrogen receptor modulators (SERM), such as raloxifene,

anti-androgens, such as bicalutamide, flutamide

LHRH agonists, such as leuprolide,

5α-reductase inhibitors, such as finasteride,

Cytochrome P450 C17 lysase (CYP450c17) inhibitors, such as Abiraterone

aromatase inhibitors, such as letrozole, anastrozole, exemestane,

EGFR kinase inhibitors, such as geftinib, erlotinib, laptinib

dual erbB1 and erbB2 inhibitors, such as Lapatinib

multi-targeted kinases (serine/threonine and/or tyrosine kinase) inhibitors,

ABL kinase inhibitors, imatinib and nilotinib, dasatinib

VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK and ERK inhibitors, such as sunitinib, sorafenib, Vandetanib, pazopanib, Axitinib, PTK787,

Polo-like kinase inhibitors,

Aurora kinase inhibitors,

JAK inhibitor

c-MET kinase inhibitors

Cyclin-dependent kinase inhibitors, such as CDK1 and CDK2 inhibitor SCH 727965

PI3K inhibitors

mTOR inhibitors, such as Rapamycin, Temsirolimus, and RAD001

and other anti-cancer (also know as anti-neoplastic) agents include but are not limited to ara-C, adriamycin, cytoxan, Carboplatin, Uracil mustard, Clormethine, Ifosfsmide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Navelbine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, teniposide, cytarabine, pemetrexed, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposide 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Flutamide Medroxyprogesteroneacetate, Toremifene, goserelin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Drolloxafine, Hexamethylmelamine, Bexxar, Zevalin, Trisenox, Profimer,

Thiotepa, Altretamine, Doxil, Ontak, , Depocyt, Aranesp, Neupogen, Neulasta, Kepivance.

Farnesyl protein transferase inhibitiors, such as, SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-chloro-6, 11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl-]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-piperidinecarboxamide, tipifarnib

interferons, such as Intron A, Peg-Intron,

anti-erbB1 antibodies, such as cetuximab, panitumumab,

anti-erbB2 antibodies, such as trastuzumab,

anti-CD52 antibodies, such as Alemtuzumab,

anti-CD20 antibodies, such as Rituximab

anti-CD33 antibodies, such as Gemtuzumab ozogamicin

anti-VEGF antibodies, such as Avastin,

TRIAL ligands, such as Lexatumumab, mapatumumab, and AMG-655

antibodies against CTLA-4, CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,

anti-IGF-1R antibodies, such as SCH 717454.

45. A method of inhibiting HDM2 protein comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof to a patient in need of such inhibition.

46. A method treating one or more diseases associated with HDM2, comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof to a patient in need of such treatment.

47. A method treating one or more diseases associated with P53, comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof to a patient in need of such treatment.

48. A method of treating one or more diseases associated with HDM2, comprising administering to a mammal in need of such treatment
an amount of a first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof;

and

an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent different from the compound of claim 1;

wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

49. A method of treating one or more diseases associated with P53, comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof;

and

an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent different from the compound of claim 1;

wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

50. The method according to any of claims 45- 49, wherein the disease is selected from the group consisting of:

carcinoma, including, but not limited to, of the bladder, breast, colon, rectum, endometrium, kidney, liver, lung, head and neck, esophagus, gall bladder, cervix, pancreas, prostrate, larynx, ovaries, stomach, uterus, sarcoma and thyroid cancer;

hematopoietic tumors of the lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, hairy cell lymphoma, mantle cell lymphoma, myeloma, and Burkett's lymphoma;

hematopoetic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia;

tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma;

tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma, and schwannomas; and

other tumors, including melanoma, skin (non-melanomal) cancer, mesothelioma (cells), seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, keratoctanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

51. The method claim 50, further comprising radiation therapy, surgery, chemotherapy, biological therapy, hormone therapy, photodynamic therapy, or bone marrow transplant.

52. The method of claims 48 and 49, wherein the anti-cancer agent is selected from the group consisting of cytostatic agents, cytotoxic agents, targeted therapeutic agents (small molecules, biologics, siRNA and microRNA) against cancer and neoplastic diseases,

anti-metabolites (such as methoxtrexate, 5-fluorouracil, gemcitabine, fludarabine, capecitabine);

alkylating agents, such as temozolomide, cyclophosphamide,

DNA interactive and DNA damaging agents, such as cisplatin, oxaliplatin, doxorubicin,

Ionizing irradiation, such as radiation therapy,

topoisomerase II inhibitors, such as etoposide, doxorubicin,

topoisomerase I inhibitors, such as irinotecan, topotecan,

tubulin interacting agents, such as paclitaxel, docetaxel, Abraxane, epothilones,

kinesin spindle protein inhibitors,

spindle checkpoint inhibitors,

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors

Matrix metalloprotease (MMP) inhibitors

Protease inhibitors, such as cathepsin D and cathepsin K inhibitors

Proteosome or ubiquitination inhibitors, such as bortezomib,

Activator of mutant P53 to restore its wild-type P53 activity

Adenoviral-P53

Bcl-2 inhibitors, such as ABT-263

Heat shock protein (HSP) modulators, such as geldanamycin and 17-AAG

Histone deacetylase (HDAC) inhibitors, such as vorinostat (SAHA),

sex hormone modulating agents,

anti-estrogens, such as tamoxifen, fulvestrant,

selective estrogen receptor modulators (SERM), such as raloxifene,

anti-androgens, such as bicalutamide, flutamide

LHRH agonists, such as leuprolide,

5α-reductase inhibitors, such as finasteride,

Cytochrome P450 C17 lysase (CYP450c17) inhibitors, such as Abiraterone

aromatase inhibitors, such as letrozole, anastrozole, exemestane,

EGFR kinase inhibitors, such as geftinib, erlotinib, laptinib

dual erbB1 and erbB2 inhibitors, such as Lapatinib

multi-targeted kinases (serine/threonine and/or tyrosine kinase) inhibitors,

ABL kinase inhibitors, imatinib and nilotinib, dasatinib

VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK and ERK

inhibitors, such as sunitinib, sorafenib, Vandetanib, pazopanib, Axitinib,

PTK787,

Polo-like kinase inhibitors,

Aurora kinase inhibitors,

JAK inhibitor

c-MET kinase inhibitors

Cyclin-dependent kinase inhibitors, such as CDK1 and CDK2 inhibitor SCH 727965

PI3K inhibitors

mTOR inhibitors, such as Rapamycin, Temsirolimus, and RAD001

and other anti-cancer (also know as anti-neoplastic) agents include but are not limited to ara-C, adriamycin, cytoxan, Carboplatin, Uracil mustard, Clormethine, Ifosfsmide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Navelbine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, teniposide, cytarabine, pemetrexed, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposide 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Flutamide Medroxyprogesteroneacetate, Toremifene, goserelin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone,

Levamisole, Drolloxafine, Hexamethylmelamine, Bexxar, Zevalin, Trisenox, Profimer, Thiotepa, Altretamine, Doxil, Ontak, , Depocyt, Aranesp, Neupogen, Neulasta, Kepivance.

Farnesyl protein transferase inhibitiors, such as, SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-chloro-6, 11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl-]-1-piperidinyl]=2=oxoethyl]-piperidinecarboxamide, tipifarnib

interferons, such as Intron A, Peg-Intron,

anti-erbB1 antibodies, such as cetuximab, panitumumab,

anti-erbB2 antibodies, such as trastuzumab,

anti-CD52 antibodies, such as Alemtuzumab,

anti-CD20 antibodies, such as Rituximab

anti-CD33 antibodies, such as Gemtuzumab ozogamicin

anti-VEGF antibodies, such as Avastin,

TRIAL ligands, such as Lexatumumab, mapatumumab, and AMG-655

antibodies against CTLA-4, CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,

anti-IGF-1R antibodies, such as SCH 717454.

53. Method of targeting HDM2-P53 interaction for the treatment of diseases of a mammal through activation of P53 activities comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof to a mammal in need of such treatment.

54. Method of Claim 53, wherein said mammal is human.

55. Method of protecting normal, healthy cells of a mammal from cytotoxic induced side-effects comprising administering at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof prior to administration of anticancer agents other than the compounds of claim 1 to a mammal carrying mutated P53.

56. The method of claim 55, wherein said other anticancer agent is paclitaxel.

57. The method of claim 53, wherein an amount of said first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof can be administered simultaneously, consecutively, or sequentially with

an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent different from the compound of claim 1.

58. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 41 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, in combination with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

59. The pharmaceutical composition according to claim 58, further comprising one or more anti-cancer agents different from the compound of claim 1.

60. A method of inhibiting HDM2 protein comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 41 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof to a patient in need of such inhibition.

61. A method of treating one or more diseases associated with HDM2, comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, which is a compound of claim 41, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof;

and

an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent different from the compound of claim 1;

wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

23

PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE AUMENTAN LA ACTIVIDAD DE P53 Y SU USO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles como inhibidores, reguladores o moduladores de la proteína Double Minute 2 humana, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento usando los compuestos y las composiciones para tratar enfermedades tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades que implican la proliferación celular anormal y enfermedades causadas por niveles de P53 inadecuados.

Antecedentes de la invención

La proteína supresora de tumores P53 juega un papel central en la conservación de la integridad del genoma en una célula mediante la regulación de la expresión de un diverso conjunto de genes responsables de la reparación del ADN, el ciclo celular y la detención del crecimiento, y la apoptosis [May *et al.*, Oncogene 18 (53) (1999) págs. 7621-7636; Oren, Cell Death Differ. 10 (4) (2003) págs. 431-442, Hall y Peters, Adv. Cancer Res., 68: (1996) págs. 67-108; Hainaut *et al.*, Nucleic Acid Res., 25: (1997) págs.151-157; Sherr, Cancer Res., 60: (2000) págs. 3689-95]. En respuesta a las señales de esfuerzo oncogénicas, la célula desencadena el factor de transcripción de P53 para que active los genes implicados en el ciclo celular de regulación, lo cual inicia la apoptosis o la detención del ciclo celular. La apoptosis facilita la eliminación de células dañadas del organismo, mientras que la detención del ciclo celular permite que las células dañadas reparen el daño genético [revisión en Ko *et al.*, Genes & Devel. 10: (1996) págs.1054-1072; Levine, Cell 88: (1997) págs. 323-331]. La pérdida de las funciones de salvaguarda de P53 predispone a las células dañadas a avanzar

214

hacia un estado canceroso. La inactivación de P53 en ratones conduce de manera consistente a un índice inusualmente elevado de tumores [Donehower *et al.*, Nature, 356: (1992) págs. 215-221].

El factor de transcripción de P53 promueve la expresión de un número de genes reguladores del ciclo celular, que incluyen su propio regulador negativo, el gen que codifica la proteína Double Minute 2 de ratón (Mdm2) [Chene, Nature Reviews Cancer 3: (2003) págs. 102-109; Momand, Gene 242 (1-2): (2000) págs. 15-29; Zheleva *et al.*, Mini. Rev. Med. Chem. 3 (3): (2003) págs. 257-270]. La proteína Mdm2 (designada HDM2 en humanos) actúa para regular en forma descendente la actividad de P53 de manera auto-regulatoria [Wu *et al*, Genes Dev., 7: (1993) págs. 1126-1132; Bairak *et al.*, EMBO J, 12: (1993) págs. 461-468]. En ausencia de señales de esfuerzo oncogénicas, es decir, en condiciones celulares normales, la proteína Mdm2 sirve para mantener la actividad de P53 en niveles bajos [Wu *et al*, Genes Dev., 7: (1993) págs.1126-1132; Barak *et al.*, EMBO J, 12: (1993) págs. 461-468]. Sin embargo, en respuesta al daño del ADN celular o bajo esfuerzo celular, la actividad de P53 se incrementa, lo cual ayuda a prevenir la propagación de clones de células con daño permanente por inducción del ciclo celular y detención del crecimiento o apoptosis.

La regulación de la función de P53 depende de un apropiado equilibrio entre los dos componentes de este sistema auto-regulatorio de P53-Mdm2. De hecho, este equilibrio parece ser esencial para la supervivencia de las células. Hay por lo menos tres maneras en las cuales actúa Mdm2 para regular en forma descendente la actividad de P53. En primer lugar, Mdm2 se puede unir al dominio de activación transcripcional N-terminal de P53 para bloquear la expresión de genes que responden a P53 [Kussie *et al.*, Science, 274: (1996) págs. 948-953; Oliner *et al.*, Nature, 362: (1993) págs. 857-860; Momand *et al*, Cell, 69: (1992) págs. 1237-1245]. En segundo lugar, Mdm2 transporta a P53 desde el núcleo

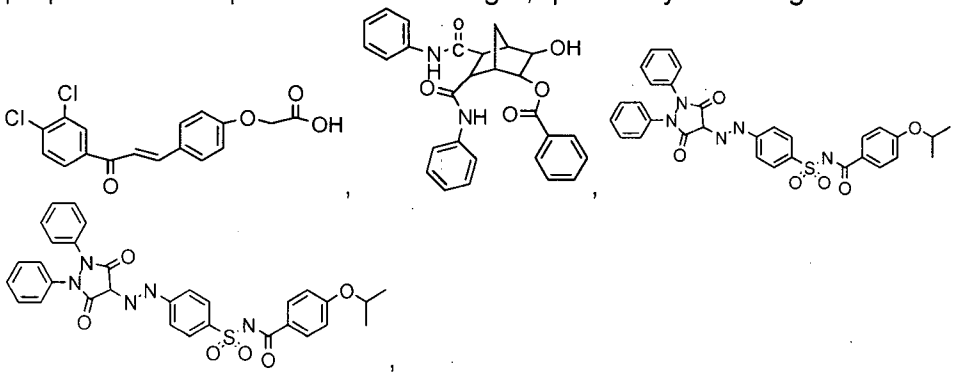
215

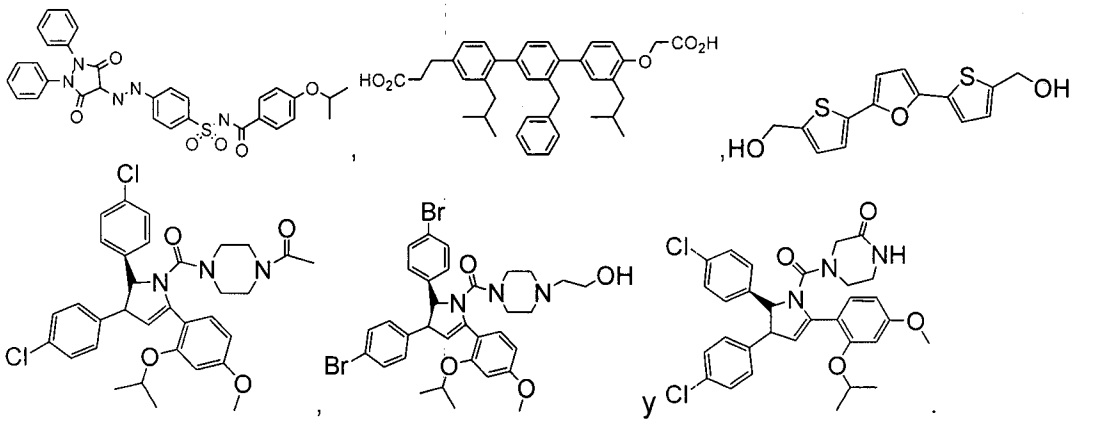
hasta el citoplasma para facilitar la degradación proteolítica de P53 [Roth *et al,* EMBO J, 17: (1998) págs. 554-564; Freedman *et al.,* Mol Cell Biol, 18: (1998) págs. 7288-7293; Tao y Levine, Proc. Natl. Acad. Sci. 96: (1999) págs. 3077-3080]. Por último, Mdm2 posee una actividad intrínseca de E3 ligasa para conjugar ubiquitina a P53 para la degradación dentro de la vía del proteosoma 26S dependiente de ubiquitina [Honda *et al.,* FEBS Lett, 420: (1997) págs. 25-27; Yasuda, Oncogene 19: (2000) págs. 1473-1476]. Por lo tanto, Mdm2 impide la capacidad del factor de transcripción de P53 para promover la expresión de sus genes blanco mediante la unión de P53 en el núcleo. La atenuación del sistema auto-regulatorio de P53-Mdm2 puede tener un efecto crítico sobre la homeostasis celular. Consistente con ello, se ha informado acerca de una correlación entre la sobreexpresión de Mdm2 y la formación de tumores [Chene, Nature 3: (2003) págs. 102-109]. La inactivación funcional de P53 de tipo salvaje se encuentra en muchos tipos de tumores humanos. La restauración de la función de P53 en las células tumorales mediante terapia anti-MDM2 retardaría la proliferación del tumor y en cambio estimularía la apoptosis. Por lo tanto, no es de extrañar que actualmente se esté haciendo un esfuerzo sustancial para identificar nuevos agentes antineoplásicos que impidan la capacidad de HDM2 de interactuar con P53 [Chene, Nature 3: (2003) págs. 102-109]. Se ha demostrado que los anticuerpos, los péptidos y los oligonucleótidos antisentido destruyen la interacción P53–Mdm2, lo cual liberaría a P53 del control negativo de Mdm2, conduciendo a la activación de la vía de P53 que permite que funcionen las señales normales de detención del crecimiento y/o apoptosis, lo cual ofrece un potencial enfoque terapéutico para tratar el cáncer y otras enfermedades caracterizadas por la proliferación celular anormal. [Véase, por ejemplo, Blaydes *et al.,* Oncogene 14: (1997) págs. 1859-1868; Bottger *et al.,* Oncogene 13 (10): (1996) págs. 2141-2147].

La publicación estadounidense Nº 2005/0037383 A1 describe la proteína HDM2 soluble modificada, ácidos nucleicos que codifican esta proteína HDM2, los cristales de esta proteína que resultan adecuados para el análisis de cristalización por rayos X, el uso de las proteínas y los cristales para identificar, seleccionar o diseñar compuestos que se pueden usar como agentes antineoplásicos, y algunos de los compuestos mismos que se unen a la HDM2 modificada (Schering-Plough Corp.).

Se han descrito moléculas pequeñas, que según se cree antagonizan la interacción de P53-Mdm2. WO 00/15657 (Zeneca Limited) describe derivados de piprizin-4-fenilo como inhibidores de la interacción entre Mdm2 y P53. Grasberger *et al.* (J. Med. Chem., 48 (2005) págs. 909-912) (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C.) describe el descubrimiento y la estructura cocristalina de la benzodiazepindiona como antagonista de HDM2 que activa P53 en las células. Galatin *et al.* (J. Med. Chem. 47 (2004) págs. 4163-4165) describe una sulfonamida no peptídica inhibidora de la interacción de P53-Mdm2 y activadora de la transcripción dependiente de P53 en células que sobreexpresan mdm2.

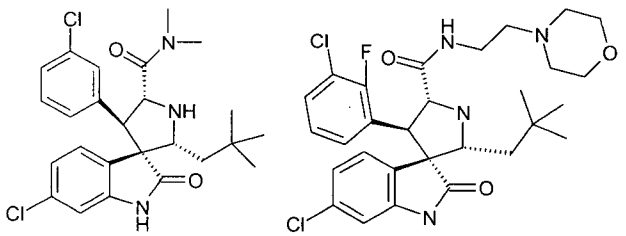
Vassilev (J. Med. Chem. (Perspective) Vol. 48 Nº 14 (2005), págs. 1-8) (Hoffmann-LaRoche Inc.) describe varios activadores de P53 de molécula pequeña como aplicación en oncología, que incluyen las siguientes fórmulas:



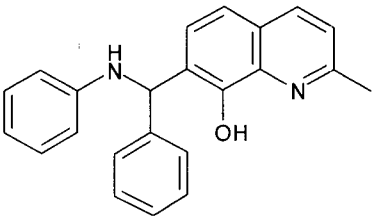


Los primeros cuatro compuestos enumerados antes también se describieron en Totouhi *et al.* (Current Topics in Medicinal Chemistry Vol. 3, Nº 2 (2005) págs. 159-166, en 161) (Hoffmann La Roche Inc.). Los últimos tres compuestos enumerados antes también se describieron en Vassilev *et al.* (Science Vol. 303 (2004): págs. 844-848) (Hoffmann La Roche Inc.) y sus implicaciones en la actividad de la leucemia fueron investigadas en Kojima *et al.* (Blood,, Vol. 108 Nº 9 (moviembre 2005) págs. 3150-3159).

Ding *et al.* (J. Am. Chem. Soc. Vol. 127 (2005): 10130-10131) y (J. Med. Chem. Vol. 49 (2006): 3432-3435) describe varios compuestos de espiro-oxindol como inhibidores de Mdm2-P53.



Lu *et al.* (J. Med. Chem. Vol. 49 (2006): 3759-3762) describió 7-[anilino(fenil)metil]-2-metil-8-quinolinol como inhibidor de molécula pequeña de la interacción de MDM2-P53.



Chène (Molecular Cancer Research Vol. 2: (enero 2006) págs. 20-28) describe la inhibición de la interacción de P53–Mdm2 apuntando a la interfaz proteína-proteína. Las publicaciones estadounidenses Nº 2004/0259867 A1 y 2004/0259884 A1 describen Cis-imidazoles (Hoffmann La Roche Inc.) y WO2005/110996A1 y WO 03/051359 describen Cis-imidazolinas (Hoffmann La Roche Inc.) como compuestos que inhiben la interacción de Mdm2 con péptidos similares a P53, lo cual resulta en la anti-proliferación. WO 2004/080460 A1 describe compuestos de piperidina sustituida como inhibidores de Mdm2-P53 para el tratamiento del cáncer (Hoffmann La Roche Inc.). EP 0947494 A1 describe derivados del ácido fenoxi-acético y fenoxi metiltetrazol que actúan como antagonistas de Mdm2 e interfieren con la interacción proteína-proteína entre Mdm2 y P53, lo cual produce propiedades anti-tumorales (Hoffmann La Roche Inc.). Duncan *et al.,* J. Am. Chem. Soc. 123 (4): (2001) págs. 554-560 describe un antagonista de p-53-Mdm2, la clorofusina, a partir de *Fusarium Sp.*. Stoll *et al.,* Biochemistry 40 (2) (2001) págs. 336-344 describe derivados de chalcona que antagonizan las interacciones entre las oncoproteínas humanas Mdm2 y P53.

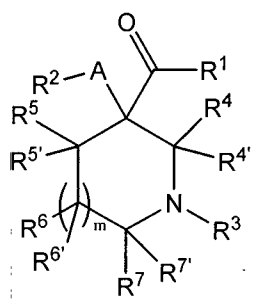
Existe la necesidad de contar con inhibidores efectivos de la proteína HDM2 o MDM2 a fin de tratar o prevenir el cáncer, otros estados patológicos asociados con la proliferación celular, enfermedades asociadas con HDM2, o enfermedades causadas por una inadecuada actividad de P53. La presente aplicación revela compuestos que son potentes para inhibir o antagonizar la interacción de HDM2-P53 y Mdm2-P53 y/o activar las proteínas P53 en las

células. La actividad inhibitoria de HDM2-P53 y Mdm2-P53 de dichos compuestos no se ha divulgado con anterioridad.

Síntesis de la invención

En sus muchas formas de realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos con actividad antagonista de HDM2 o MDM2, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios de dichos compuestos, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o varios de dichos compuestos, métodos de tratamiento o prevención de una o varias enfermedades asociadas con los péptidos HDM2, MDM2, P-53 o P-53 mediante la administración de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención tienen la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dichos compuestos, donde:

R^1 es heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo, donde cada uno de dichos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo contiene independientemente 1-3 heteroátomos en el anillo y además donde cada uno de dichos

heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula I y asimismo donde cada uno de dichos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un resto, que puede ser el mismo o diferente, seleccionado del grupo Z;

o

R^1 es heteroalquilo o heteroalquenilo, donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo contiene 1-3 heteroátomos y además donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula I y asimismo donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un resto, que puede ser el mismo o diferente, seleccionado del grupo Z;

donde cada Z, que puede ser igual o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-OR^9$, -alquil$NR^{10}R^{11}$, -alquenil$NR^{10}R^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}COR^9$, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, ciano, halógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, trihaloheteroalquilo, dihaloheteroalquilo, monohaloheteroalquilo, trihaloheteroalquenilo, dihaloheteroalquenilo, monohaloheteroalquenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heterociclenilalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, O-arilalquilo, O-arilalquenilo, -O-heteroarilo, -O-heteroarilalquilo, -O-

heteroarilalquenilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclenilalquilo, -O-heterociclenilalquenilo, -O-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -O-heterociclilalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-cicloalquilalquenilo, -O-ciclenilo, -O-ciclenilalquilo, -O-ciclenilalquenilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-arilalquilo, -S-arilalquenilo, -S-heteroarilo, -S-heteroarilalquilo, -S-heteroarilalquenilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclenilalquilo, -S-heterociclenilalquenilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclilalquilo, -S-heterociclilalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -S-cicloalquilalquenilo, -S-ciclenilo, -S-ciclenilalquilo, -S-ciclenilalquenilo, -alquil-SH, $-NR^{10}$-alquilo, $-NR^{10}$-alquenilo, $-NR^{10}$-alquinilo, $-NR^{10}$-heteroalquilo, $-NR^{10}$-heteroalquenilo, $-NR^{10}$-arilo, $-NR^{10}$-arilalquilo, $-NR^{10}$-arilalquenilo, $-NR^{10}$-heteroarilo, $-NR^{10}$-heteroarilalquilo, $-NR^{10}$-heteroarilalquenilo, $-NR^{10}$-heterociclenilo, $-NR^{10}$-heterociclenilalquilo, $-NR^{10}$-heterociclenilalquenilo, $-NR^{10}$-heterociclilo, $-NR^{10}$-heterociclilalquilo, $-NR^{10}$-heterociclilalquenilo, $-NR^{10}$-cicloalquilo, $-NR^{10}$-cicloalquilalquilo, $-NR^{10}$-cicloalquilalquenilo, $-NR^{10}$-ciclenilo, $-NR^{10}$-ciclenilalquilo, $-NR^{10}$-ciclenilalquenilo, -CO-alquilo, -CO-alquenilo, -CO-alquinilo, -CO-heteroalquilo, -CO-heteroalquenilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo, -CO-arilalquenilo, -CO-heteroarilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heteroarilalquenilo, -CO-heterociclenilo, -CO-heterociclenilalquilo, -CO-heterociclenilalquenilo, -CO-heterociclilo, -CO-heterociclilalquilo, -CO-heterociclilalquenilo, -CO-cicloalquilo, -CO-cicloalquilalquilo, -CO-cicloalquilalquenilo, -CO-ciclenilo, -CO-ciclenilalquilo, -CO-ciclenilalquenilo, $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-alquenilo, $-SO_2$-alquinilo, $-SO_2$-heteroalquilo, $-SO_2$-heteroalquenilo, $-SO_2$-arilo, $-SO_2$-arilalquilo, $-SO_2$-arilalquenilo, $-SO_2$-heteroarilo, $-SO_2$-heteroarilalquilo, $-SO_2$-heteroarilalquenilo, $-SO_2$-

heterociclenilo, -SO_2-heterociclenilalquilo, -SO_2-heterociclenilalquenilo, -SO_2-heterociclilo, -SO_2-heterociclilalquilo, -SO_2-heterociclilalquenilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-cicloalquilalquilo, -SO_2-cicloalquilalquenilo, -SO_2-ciclenilo, -SO_2-ciclenilalquilo, -SO_2-ciclenilalquenilo, espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo, espiroarilo, donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heterociclenilalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, O-arilalquilo, O-arilalquenilo, -O-heteroarilo, -O-heteroarilalquilo, -O-heteroarilalquenilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclenilalquilo, -O-heterociclenilalquenilo, -O-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -O-heterociclilalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-cicloalquilalquenilo, -O-ciclenilo, -O-ciclenilalquilo, -O-ciclenilalquenilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-arilalquilo, -S-arilalquenilo, -S-heteroarilo, -S-heteroarilalquilo, -S-heteroarilalquenilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclenilalquilo, -S-heterociclenilalquenilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclilalquilo, -S-heterociclilalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -S-cicloalquilalquenilo, -S-ciclenilo, -S-ciclenilalquilo, -S-ciclenilalquenilo, -alquil-SH, -NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquenilo, -NR^{10}-alquinilo, -NR^{10}-heteroalquilo, -NR^{10}-heteroalquenilo, -NR^{10}-arilo, -NR^{10}-arilalquilo, -NR^{10}-arilalquenilo, -NR^{10}-heteroarilo, -NR^{10}-heteroarilalquilo, -NR^{10}-heteroarilalquenilo, -NR^{10}-heterociclenilo, -NR^{10}-heterociclenilalquilo, -NR^{10}-heterociclenilalquenilo, -NR^{10}-heterociclilo, -NR^{10}-heterociclilalquilo, -NR^{10}-

heterociclilalquenilo, -NR^{10}-cicloalquilo, -NR^{10}-cicloalquilalquilo, -NR^{10}-cicloalquilalquenilo, -NR^{10}-ciclenilo, -NR^{10}-ciclenilalquilo, -NR^{10}-ciclenilalquenilo, -CO-alquilo, -CO-alquenilo, -CO-alquinilo, -CO-heteroalquilo, -CO-heteroalquenilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo, -CO-arilalquenilo, -CO-heteroarilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heteroarilalquenilo, -CO-heterociclenilo, -CO-heterociclenilalquilo, -CO-heterociclenilalquenilo, -CO-heterociclilo, -CO-heterociclilalquilo, -CO-heterociclilalquenilo, -CO-cicloalquilo, -CO-cicloalquilalquilo, -CO-cicloalquilalquenilo, -CO-ciclenilo, -CO-ciclenilalquilo, -CO-ciclenilalquenilo, -SO_2-alquilo, -SO_2-alquenilo, -SO_2-alquinilo, -SO_2-heteroalquilo, -SO_2-heteroalquenilo, -SO_2-arilo, -SO_2-arilalquilo, -SO_2-arilalquenilo, -SO_2-heteroarilo, -SO_2-heteroarilalquilo, -SO_2-heteroarilalquenilo, -SO_2-heterociclenilo, -SO_2-heterociclenilalquilo, -SO_2-heterociclenilalquenilo, -SO_2-heterociclilo, -SO_2-heterociclilalquilo, -SO_2-heterociclilalquenilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-cicloalquilalquilo, -SO_2-cicloalquilalquenilo, -SO_2-ciclenilo, -SO_2-ciclenilalquilo, -SO_2-ciclenilalquenilo, espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo, espiroarilo, puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser los mismos o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, hidroxilo, carboxilo, -CO_2-alquilo, -CO-NR^8R^9, -NR^8COR^9, -$NR^8SO_2R^9$, -$NR^8CONR^8R^9$, -$NR^8CO_2R^9$, -OR^9,-SR^9,-SO_2R^9, -COR^9, -alquilNR^8R^9, -alquenilNR^8R^9, -NR^8R^9, -heteroalquilo, heteroalquenilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, -trihaloheteroalquilo, dihaloheteroalquilo,

monohaloheteroalquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, hidroxialcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, -S-alquil-S-alquilo, -S-alquil-O-alquilo, -O-alquil-S-alquilo, -S-alquil-(S-alquil)$_b$-S-alquilo, -S-alquil-(O-alquil)$_b$-S-alquilo, -O-alquil-(S-alquil)$_b$-O-alquilo, -S-alquil-(S-alquil)$_b$-O-alquilo, -O-alquil-(S-alquil)$_b$-S-alquilo, -S-alquil-(S-alquil-O-alquil)$_b$-S-alquilo, -O-alquil-(S-alquil-O-alquil)$_b$-O-alquilo, SH-alcoxialcoxilo, -S-alquil-S-alquil-SH, -S-alquil-(S-alquil)$_b$-SH, -O-alquil-S-alquil-SH, -O-alquil-(S-alquil)$_b$-SH, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, -O-alquil-NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquil-O-alquilo y -NR^{10}-alquil-NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquil-S-alquilo, -S-alquil-NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquil-(NR^{10}-alquil)$_b$-NR^{10}-alquilo,

asimismo donde, R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -NH$_2$, -N(alquilo)$_2$, -N(alquenilo)$_2$, -NHalquilo, -NHalquenilo, -NH-alquil-O-alquilo, -NH-alquenil-O-alquilo, -alquil-S-alquilo, -alquil-O-alquilo, -alquenil-O-alquenilo, -alquil-O-alquenilo, -alquenil-S-alquilo, -alquenil-S-alquenilo, trifluroalquilo, difluroalquilo, monofluroalquilo, alcoxi, -S-alquilo, -alquil-S-alquilo, alcoxialquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, -alquilN(alquilo)$_2$, -alquilNHalquilo, -alquil-NH$_2$, -alquenil-N(alquilo)$_2$, -alquil-N(alquenilo)$_2$, -alquil-Nalquil(alquenilo), -alquenil-NH$_2$, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, -alquil-SH, -alquenil-SH, -alquilCO$_2$H, -alquilCO$_2$alquilo, -alquilCONHalquilo, -alquilCONH$_2$, -alquilCON(alquilo)$_2$, -alquilCON(alquenilo)$_2$, donde cada uno de dichos cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,

ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialcoxi, -S-alquil-S-alquilo, hidroxialquilo, -alquilSH, hidroxialquenilo, -alquil-NH_2, -alquil-N(alquilo)$_2$ y -alquilNHalquilo,

b es 0-3;

R^{10} y R^{11}, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alquenoxialquilo, alquinoxialquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquenoxialquilo, ariloxialquilo, heterocicloalcoxialquilo, heterocicloalquenoxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, ciclenilalcoxialquilo, arilalcoxialquilo, heterociclilalcoxialquilo, heterociclenilalcoxialquilo, heteroarilalcoxialquilo, -alquil-S-alquilo, -alquil-S-alquenilo, -alquil-S-alquinilo, -alquil-S-cicloalquilo, -alquil-S-ciclenilo, -alquil-S-arilo, -alquil-S-heterociclilo, -alquil-S-heterociclenilo, -alquil-S-heteroarilo, -alquil-S-cicloalquilalquilo, -alquil-S-ciclenilalquilo, -alquil-S-arilalquilo, -alquil-S-heterociclilalquilo, -alquil-S-heterociclenilalquilo, -alquil-S-heteroarilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, -alquil-SH, -alquenil-SH, -alquilNH_2, -alquenilNH_2, -COR^9, -CO_2alquilo, -CO_2alquenilo, -alquilN(alcoxi)$_2$, -alquilNHalcoxi, -$CONHSO_2$alquilo, -$CONHSO_2$alquenilo, -CONalquilSO_2alquilo, -CONHalquilo, -CONHalquenilo, -alquilCO_2alquilo, -alquilCONHalquilo, -alquil$CONH_2$, -alquilCON(alquilo)$_2$, -alquilCON(alquenilo)$_2$, -alquilCO_2H,

-alquilN(alquilo)$_2$, -alquilNHalquilo, -alquil-NH$_2$, -alquenil-N(alquilo)$_2$, -alquil-N(alquenilo)$_2$, -alquil-Nalquil(alquenilo), -alquenil-NH$_2$,

donde cada uno de dichos cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquenoxialquilo, ariloxialquilo, heterocicloalcoxialquilo, heterocicloalquenoxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, ciclenilalcoxialquilo, arilalcoxialquilo, heterociclilalcoxialquilo, heterociclenilalcoxialquilo, heteroarilalcoxialquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser los mismos o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, hidroxilo, -SH, -NH$_2$, -N(alquilo)$_2$, -N(alquenilo)$_2$, -N(alcoxialquilo)$_2$, trifluroalquilo, difluroalquilo, monofluroalquilo, alcoxi, -S-alquilo, halógeno, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, -alquilSH, -COR^9, -SO$_2$R^9, heteroalquilo, alcoxialcoxi, -S-alquil-S-alquilo, -alquilNH$_2$, -alquil-N(alquilo)$_2$ y -alquilNHalquilo,

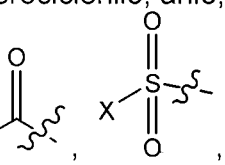
asimismo donde, en cualquier –NR^{10}R^{11} de la Fórmula I, dichos R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente unidos con el N de dicho –NR^{10}R^{11} para formar un anillo cíclico;

A es O, CR^{8}R^9, S, SO$_2$, NR^{10} o CO;

m es 0-2;

R^2 es arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser los mismos o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo,

monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, cicleniloxi, cicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicleniloxi, heterocicliloxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^{9}$, $-OCOR^{9}$, $-NR^{10}COR^{9}$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-cicloalquilo, -S-ciclenilo, -S-arilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclenilo, -S-heteroarilo, -S-trifluroalquilo, -S-difluroalquilo, -S-monofluroalquilo, S-trifluroalquenilo, -S-difluroalquenilo, -S-monofluroalquenilo, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^3 es  , -O-X, $-NR^{10}$-X, -S-X, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo, donde X se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, ciclenilalquilo, heterociclenilalquilo, alquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, alquenilo o alquinilo,

asimismo donde cada uno de dichos X, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, cicleniloxi, cicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicleniloxi, heterocicliloxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^{9}$, $-OCOR^{9}$, $-NR^{10}COR^{9}$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-

cicloalquilo, -S-ciclenilo, -S-arilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclenilo, -S-heteroarilo, -S-trifluroalquilo, -S-difluroalquilo, -S-monofluroalquilo, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^4 o $R^{4'}$, que pueden ser el mismo o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilCO_2R^9, alquilOCOR^9, -alquil$NR^{10}COR^9$, hidroxialquenilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, aminoalquilo, aminoalquenilo, alquil$NR^{10}R^{11}$, alquenil$NR^{10}R^{11}$, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, cicloalquilalquinilo, ciclenilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclenilalquilo, heterociclenilalquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo y heteroarilalquenilo, donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilCO_2R^9, alquilOCOR^9, -alquil$NR^{10}COR^9$, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, aminoalquilo, aminoalquenilo, alquil$NR^{10}R^{11}$, alquenil$NR^{10}R^{11}$, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, cicloalquilalquinilo, ciclenilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclenilalquilo, heterociclenilalquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo y heteroarilalquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, cicleniloxi, cicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicleniloxi, heterocicliloxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, -CO$NR^{10}R^{11}$, -COOR^9, -OCOR^9,

$-NR^{10}COR^9$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-cicloalquilo, -S-ciclenilo, -S-arilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclenilo, -S-heteroarilo, -S-trifluroalquilo, -S-difluroalquilo, -S-monofluroalquilo, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

o

donde R^4 y $R^{4'}$ o R^5 y $R^{5'}$ o R^6 y $R^{6'}$ o R^7 y $R^{7'}$, junto con el carbono al cual cada uno está unido, independientemente forman un grupo espirocíclico, donde dicho grupo espirocíclico puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, alquiltio, trifluroalquiltio, difluroalquiltio, monofluroalquiltio, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^4 y R^1, junto con los átomos a los cuales cada uno está unido, se pueden ciclar para formar, junto con el anillo original, un heterociclilo fusionado o heterociclenilo fusionado, donde cada uno de dichos heterociclilo fusionado o heterociclenilo fusionado puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo Z;

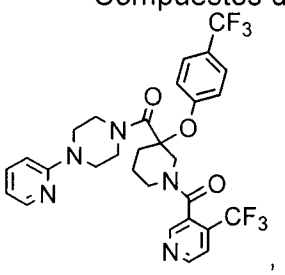
R^5, $R^{5'}$, R^7 o $R^{7'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, -S-alquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquil$NR^{10}R^{11}$, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo,

heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, heterociclilalquilo o heterociclenilalquilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, hidroxilo, -SH, -NH2, halógeno, trifluroalquilo, difluroalquilo y monofluroalquilo;

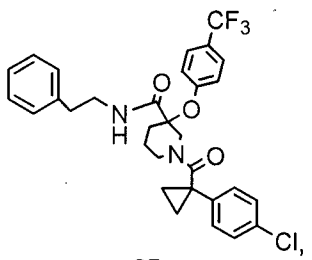
R^6 o $R^{6'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo y monohaloalquilo;

R^6 y R^7 o R^5 y R^6 o R^5 y R^7, junto con el carbono al cual cada uno está unido, se pueden ciclar independientemente para formar un cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo o heterociclenilo fusionado junto con el anillo original;

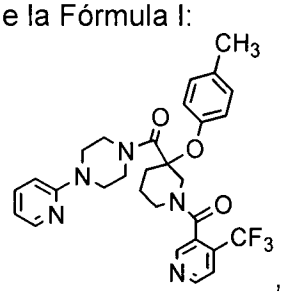
con la condición de que los siguientes compuestos, que se identifican como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de la Fórmula I:



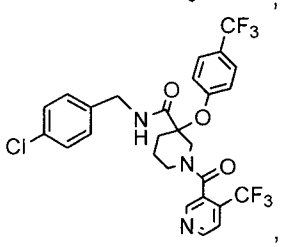
,



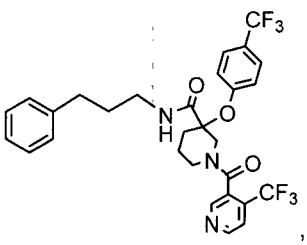
,



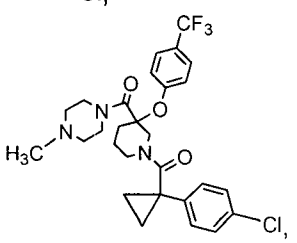
,

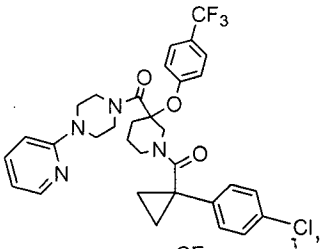


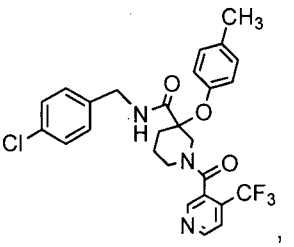
,

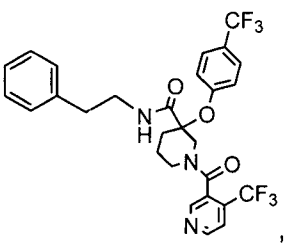


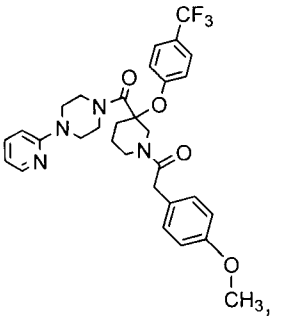
,

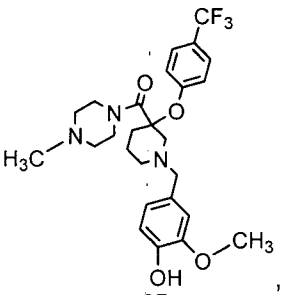


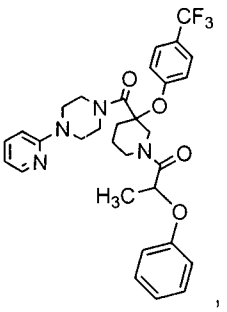


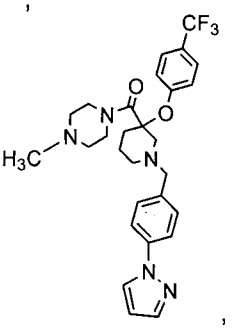


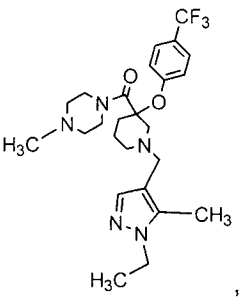


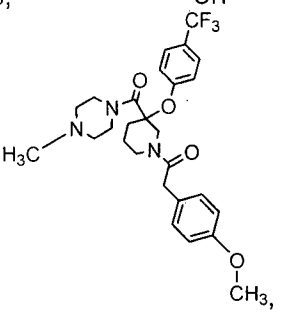


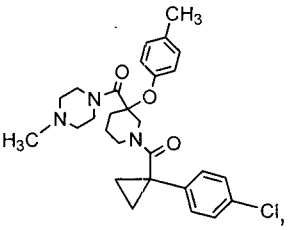


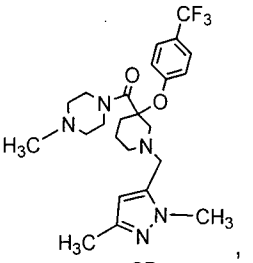


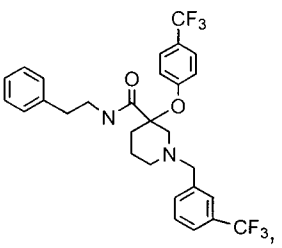


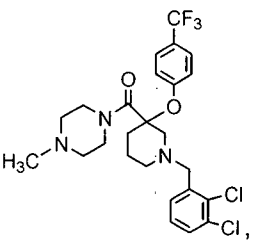


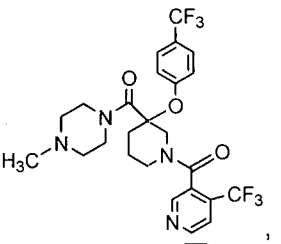


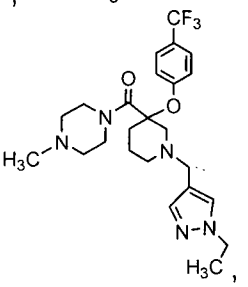


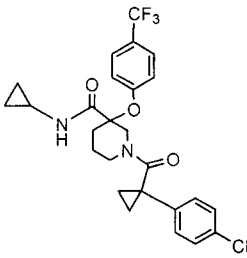


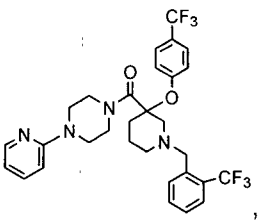


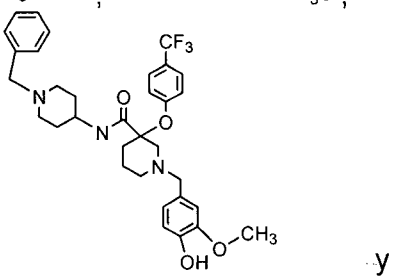




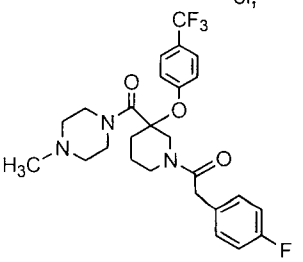








y



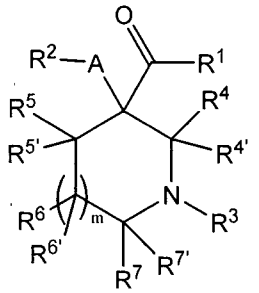
o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dichos compuestos.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles como inhibidores de HDM2 o MDM2, y pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas.

Descripción detallada de la invención

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos ilustrados en la Fórmula (I), que excluyen los compuestos del Grupo A, como se describió anteriormente, o sales, solvatos, ésteres o profármacos aceptables para uso farmacéutico de dichos compuestos, donde los diversos restos son como se describió anteriormente.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen la estructura general que se muestra en la Fórmula II:



o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dichos compuestos, donde:

R^1 es heterociclilo o heterociclenilo, donde cada uno de dichos heterociclilo o heterociclenilo contiene independientemente 1-3 heteroátomos en el anillo y además donde cada uno de dichos heterociclilo o heterociclenilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula II y asimismo donde cada uno de dichos heterociclilo o heterociclenilo puede

estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un Z;

o

R^1 es heteroalquilo o heteroalquenilo, donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo contiene 1-3 heteroátomos y además donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula II y asimismo donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un Z;

donde cada Z, que puede ser igual o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, amida, amina, éster, ciano, halógeno, carboxilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, alquiltio, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-heteroalquilo, -NH-heteroalquenilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-cicloalquilo, -NH-cicloalquenilo, espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo, espiroarilo,

donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo,

-O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, alquiltio, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-heteroalquilo, -NH-heteroalquenilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-cicloalquilo, -NH-cicloalquenilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo o espirociclenilo,

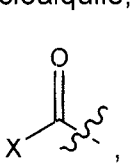
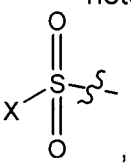
puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, éter, tioéter, hidroxilo, carboxilo, éster, amida, amina, -heteroalquilo, -heteroalquiltrihaloalquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, -CN, hidroxialquil sulfonamida, urea, carbamato, $-NCO_2$alquenilo, $-NCO_2$alquilo, $-NCO_2$alquinilo, $-NH-SO_2CH_2CF_3$, $-NH-SO_2CH_3$, alcoxialcoxi, alquiltioalquiltio, alcoxialquiltio, alquiltioalcoxi, -O-alquil-NH-alquilo, -NH-alquil-O-alquilo y -NH-alquil-NH-alquilo;

A es O, CH_2, S, SO_2, NH o CO;

m es 0-2;

R^2 es arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloheteroalquilo, dihaloheteroalquilo, haloheteroalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, trihaloheteroalquenilo, dihaloheteroalquenilo, haloheteroalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, heteroalquilo, carboxilo, amida, amina, éster, alquenilo,

heteroalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -NH-alquilo, alquiltio, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclenilalquilo,  ,  , -O-X o -N-X, donde X es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclenilalquilo, alquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, alquenilo o alquinilo,

donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclenilalquilo y X puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carboxilo, amida, amina, éster, heteroalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -NH-alquilo, alquiltio, -NH-alquenilo, -SH-alquenilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo, alquinilo o heteroalquinilo;

R^4 o $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilalquiléster, éter, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo,

heterociclenilo, arilo, heteroarilo, amina, hidroxilo, carboxilo, CN, éster o amida,

donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilalquiléster, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carboxilo, amida, amina, éster, heteroalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -NH-alquilo, alquiltio, -NH-alquenilo, -SH-alquenilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo, alquinilo o heteroalquinilo;

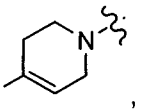
o

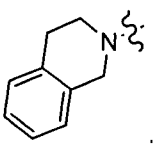
R^4 y $R^{4'}$, junto con el carbono al cual están unidos, se pueden ciclar para formar un espirociclo, espiroheterociclo, espirociclenilo o espiroheterociclenilo;

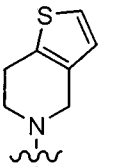
R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, R^7 o $R^{7'}$ son cada uno independientemente H;

con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de la Fórmula II:

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es heterociclenilo, donde dicho heterociclenilo está no sustituido o sustituido con arilo.

En otra forma de realización, en la Fórmula I, R^1 es  , donde Z es fenilo.

En otra forma de realización, en la Fórmula I, R^1 es  .

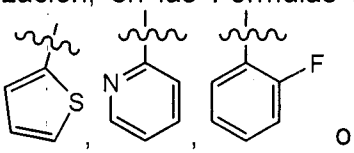
En otra forma de realización, en la Fórmula I, R^1 es  .

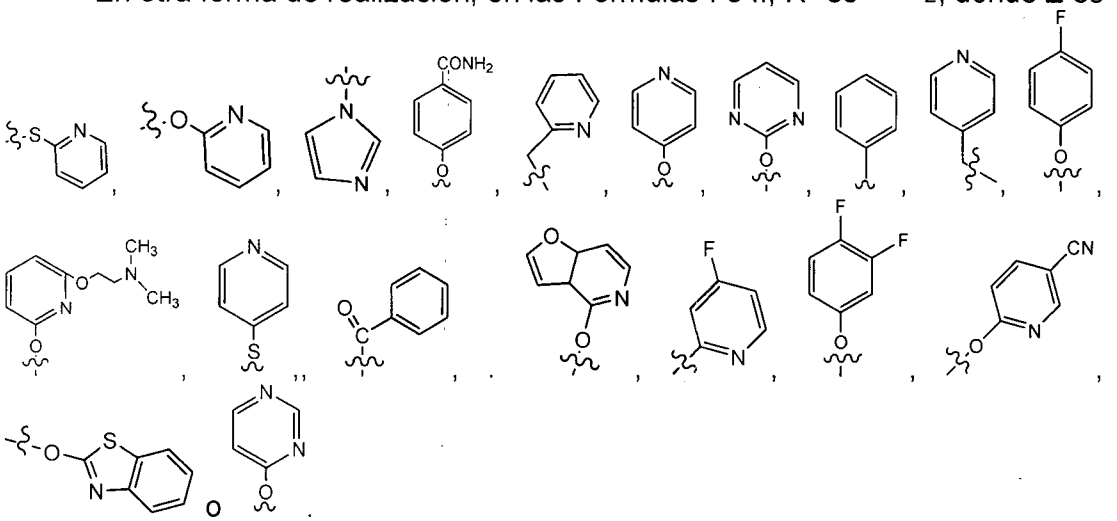
En otra forma de realización, en la Fórmula I, R^1 es  , donde Z es –O-fenilo.

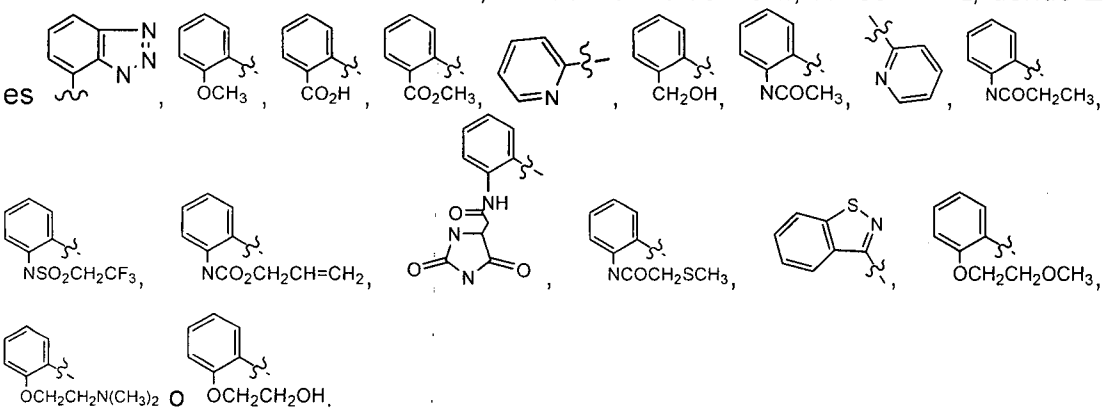
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es heterociclilo sustituido con Z, donde Z es fenilo, además donde dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, –S-heterorarilo, heterociclilo, -O-heterociclilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, heterociclilalquilo, -NHCONHalquilCOOalquilo, -O-alquilCONR^{8}R^9, -O-alquilNR^{8}R^9, -O-alquilCONSO$_2$R^9, -NCOalquilcarboxilo, -CONHalquil-O-alquilo, -O-heterociclilalquilo, donde dicho heterociclilalquilo está no sustituido o sustituido con hidroxialquilo, y además donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, b es 1.

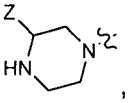
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo sustituido con Z, donde Z es fenilo, donde dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, –S-heterorarilo, heterociclilo, -O-heterociclilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, heterociclilalquilo, -NHCONHalquilCOOalquilo, -O-alquilCONR^{8}R^9, -O-alquilNR^{8}R^9, -O-alquilCONSO$_2$R^9, -NCOalquilcarboxilo, -CONHalquil-O-alquilo, -O-heterociclilalquilo, donde dicho heterociclilalquilo está no sustituido o sustituido con hidroxialquilo, además donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del

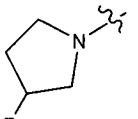
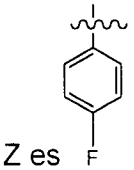
grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, y asimismo donde b es 1.

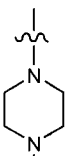
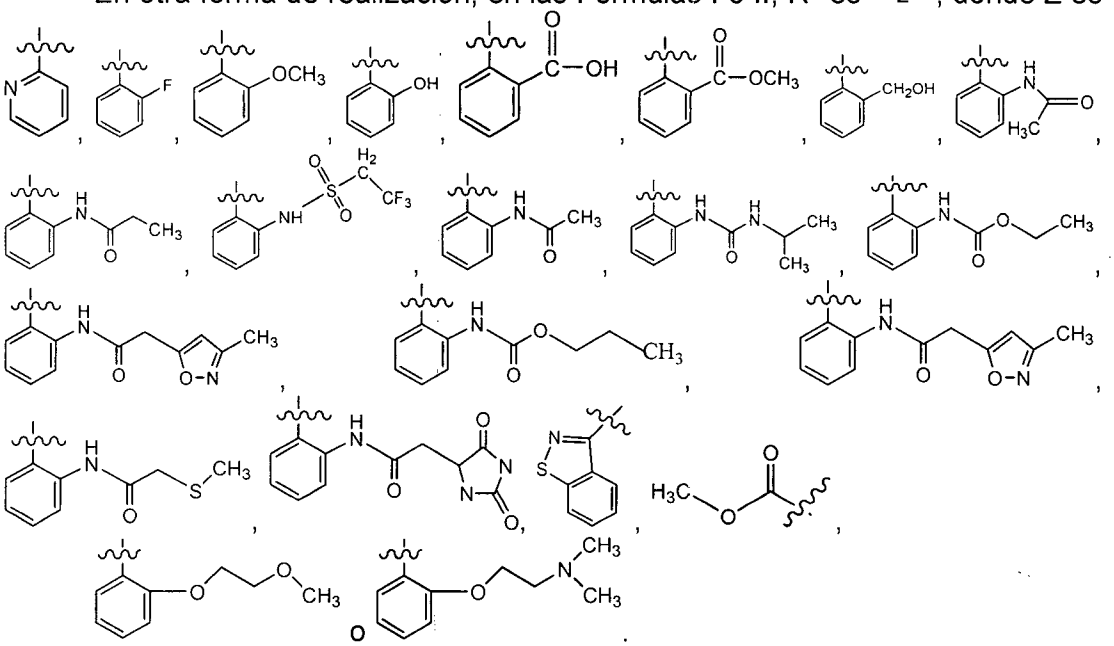
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es heterociclilo sustituido con Z, donde Z es,  , o -O-piridinilo, donde dicho –O-piridinilo puede estar no sustituido o sustituido con $-CONH_2$.

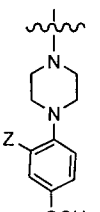
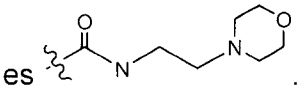
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  z, donde Z es  .

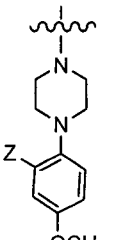
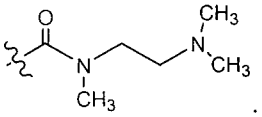
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  z, donde Z es  .

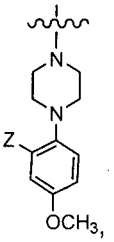
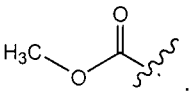
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es $-CO_2CH_3$,

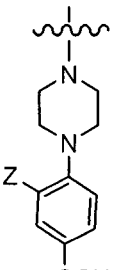
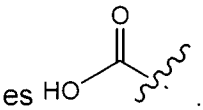
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  o  .

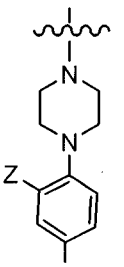
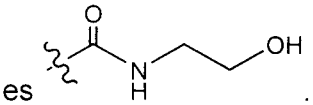
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es 

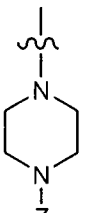
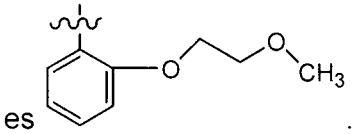
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

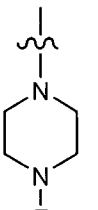
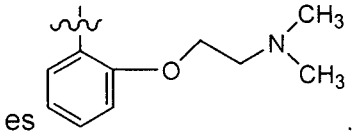
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

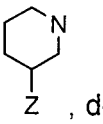
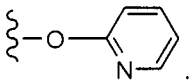
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

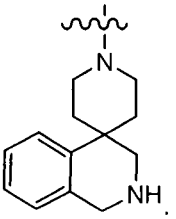
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

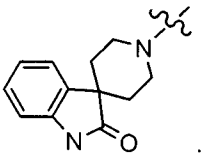
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

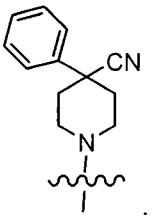
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

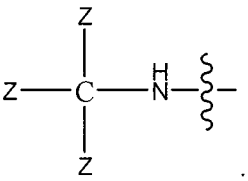
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde Z es  .

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  .

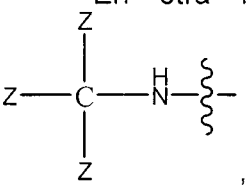
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  .

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  .

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es

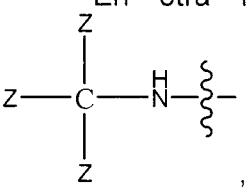


En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es



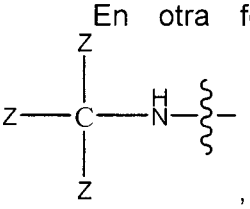
, donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metiléster y fenilo sustituido en su posición para con cloro.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es



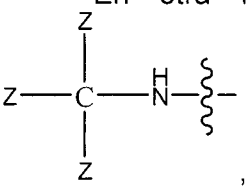
, donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fenilo sustituido en su posición para con hidroxilo.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es

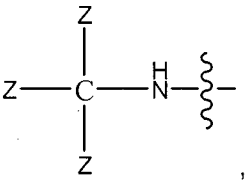
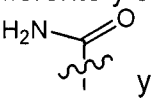


, donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo sustituido en su posición para con hidroxilo.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es



, donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y arilo insustituido.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^1 es  , donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  y fenilo.

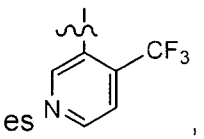
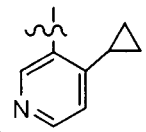
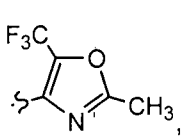
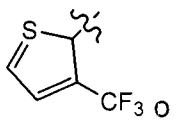
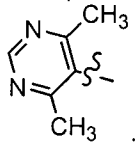
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, A es O.

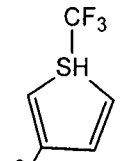
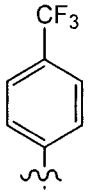
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^2 es heteroarilo o arilo, donde dicho heteroarilo o arilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en trifluroalquilo, difluroalquilo, -O-trifluroalquilo, -S-trifluroalquilo, -O-difluroalquilo, alquilo y halógeno.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^2 es tiofeno, fenilo o 4-*H*-pirazol, donde dicho tiofeno, 4-*H*-pirazol o fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, difluorometilo, -O-trifluorometilo, -S-trifluorometilo, -O-difluorometilo, metilo, F, Br, Cl y I.

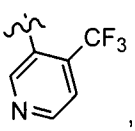
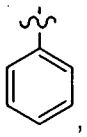
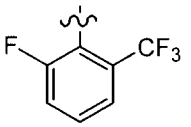
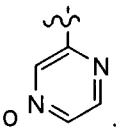
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^3 es –CO-X o $-SO_2$-X, donde X es heteroarilo, arilalquilo, arilo, alquilo o trifluroalquilo, donde dicho heteroarilo o arilalquilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, seleccionado independientemente del grupo que consiste en trifluroalquilo, halógeno y cicloalquilo.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^3 es –CO-X o $-SO_2$-X, donde X es piridinilo, oxazolilo, tiofeno, pirimidinilo, fenilmetilo, fenilo, 2,2-dimetilpropilo, etilo o trifluroetilo, donde cada uno de dichos piridinilo, oxazolilo, tiofeno, pirimidinilo o fenilmetilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, seleccionado independientemente del grupo que consiste en triflurometilo, metilo, cloro y ciclopropilo.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^3 es –CO-X, donde X es  ,  ,  ,  o  .

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^2 es  o  .

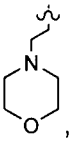
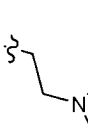
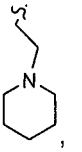
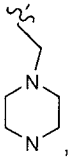
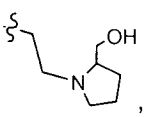
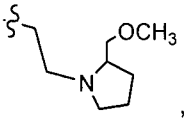
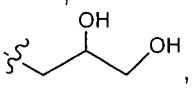
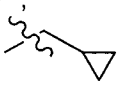
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^3 es $-SO_2-X$, donde X es etilo o trifluroetilo.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^3 es  ,  ,   .

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^4 o $R^{4'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, heterociclilalquilo, -alquilNR^{10}R^{11}, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alquilesteralquilo y alcoxialquilo, donde cada uno de dichos heterociclilalquilo, hidroxialquilo o alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo e hidroxilo, además donde dichos R^{10} y R^{11}, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

o R^4 y $R^{4'}$, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^4 o $R^{4'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, propilo, propenilo,

butenilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, metilesteretilo,  ,  ,  ,  ,  ,  , -$CH_2CH_2N(etil)_2$, -$CH_2CH_2N(metil)_2$, -CH_2CH_2-OH,  ,  y -CH_2OCH_3.

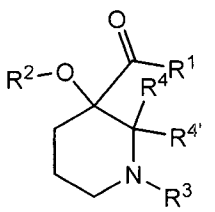
En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^4 y el nitrógeno de R^1 unido al carbonilo unido al anillo original, junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo piperidin-2-ona fusionado.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente hidrógeno.

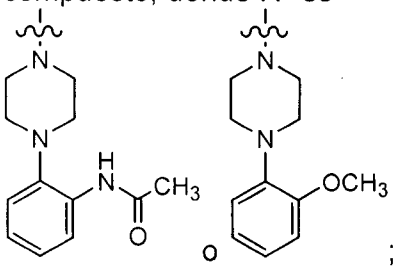
En otra forma de realización, en la Fórmula I, R^7 o $R^{7'}$ es fenilo; o R^6 y R^7 junto con los carbonos a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopropilo fusionado.

En otra forma de realización, en las Fórmulas I o II, m es 1.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde R^1 es

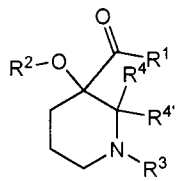
 ;

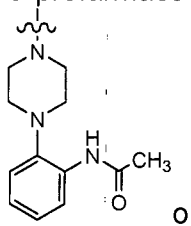
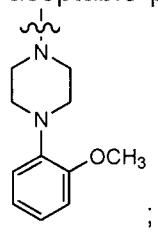
R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo en la posición para de dicho fenilo;

R^3 es fenilo;

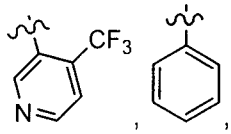
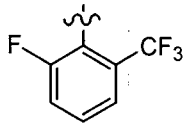
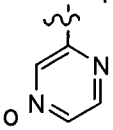
R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



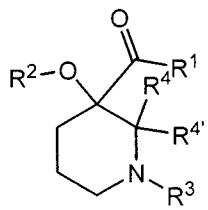
o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde R^1 es  o  ;

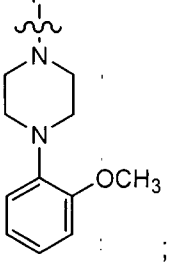
R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo en la posición para de dicho fenilo;

R^3 es  , ,  o 

R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



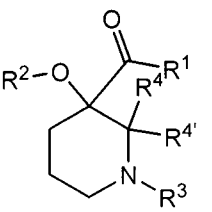
o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde R^1 es  ;

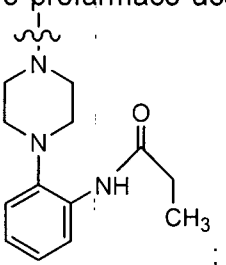
R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo en la posición para de dicho fenilo;

R^3 es pirazin-2-ilo;

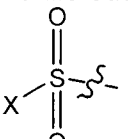
R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



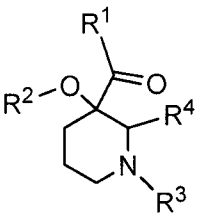
o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde R^1 es  ;

R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo en la posición para de dicho fenilo;

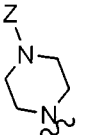
R^3 es  , donde X es $-CH_2CF_3$ o $-CH_2CH_3$;

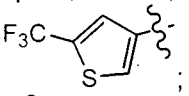
R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

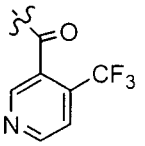
En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

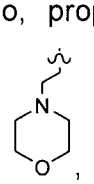
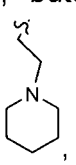
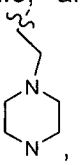
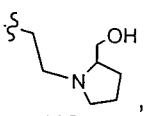
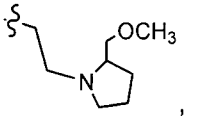
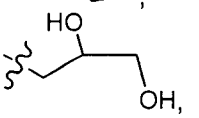


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, –S-heterorarilo, heterociclilo, -O-heterociclilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, heterociclilalquilo, -NHCONHalquilCOOalquilo, -O-alquilCONR^{10}R^{11}, -O-alquilNR^{10}R^{11}, -O-alquilCONSO$_2$R^9, -NCOalquilcarboxilo, -CONHalquil-O-alquilo, -O-heterociclilalquilo, donde dicho heterociclilalquilo está no sustituido o sustituido con hidroxialquilo, y asimismo donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, b es 1;

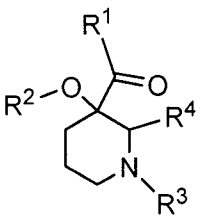
R^2 es  ;

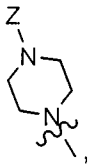
R^3 es 

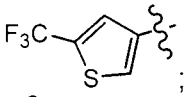
R^4 es hidrógeno, propilo, propenilo, butenilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, metilesteretilo,  ,  ,  ,  ,  ,  , -$CH_2CH_2N(etil)_2$, -$CH_2CH_2N(metil)_2$, -CH_2CH_2-OH,  ,  y

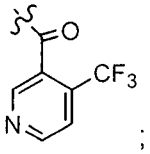
$-CH_2OCH_3$; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



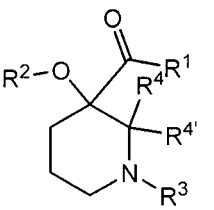
o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo está sustituido con $-O-(CH_2)_3COOH$, $-OCH_2COOH$ o -NCOalquilcarboxilo;

R^2 es  ;

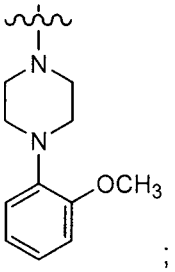
R^3 es  ;

R^4 es propilo; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

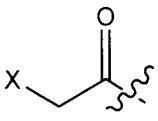
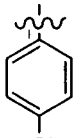
En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

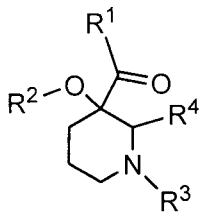
donde R^1 es  ;

R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo en la posición para de dicho fenilo;

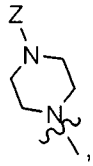
R^3 es  , donde X es  ;

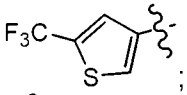
R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

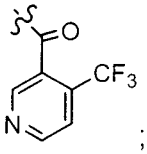
En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

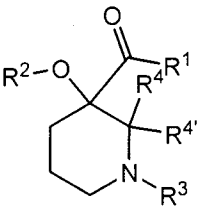
donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo está sustituido con $-O-CH_2CONH_2$, $-O-CH_2CONHCH_3$ o $-O-CH_2CON(CH_3)_2$;

R^2 es  ;

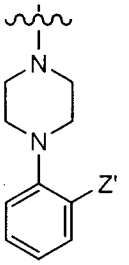
R^3 es  ;

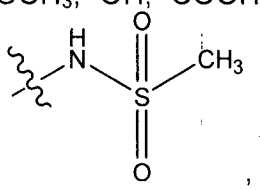
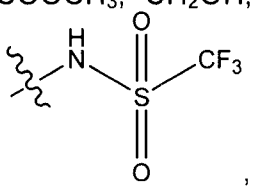
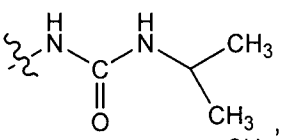
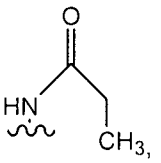
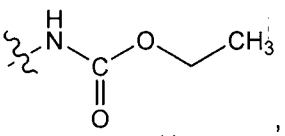
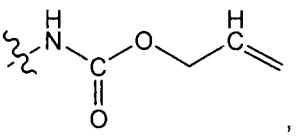
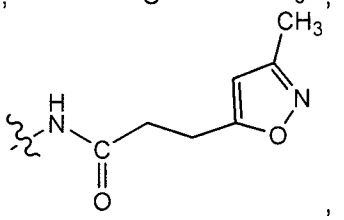
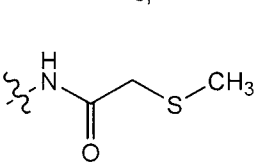
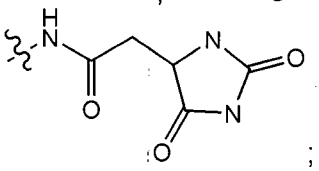
R^4 es propilo; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

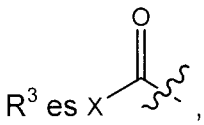
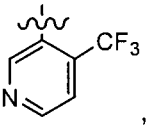
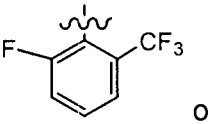
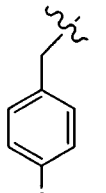


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es 

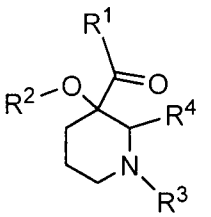
donde Z' es –F, -OCH_3, -OH, -COOH, -$COOCH_3$, -CH_2OH, -$NCOCH_3$, -$NCOCH_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  ;

R^2 es fenilo sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en triflurometilo y halógeno, donde dicho fenilo está sustituido en la posición meta, en la posición para o en ambas;

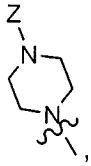
R^3 es  , donde X es  ,  o  ;

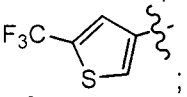
R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

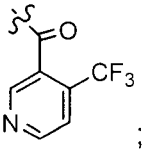
En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

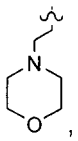
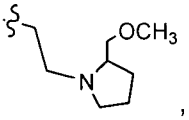
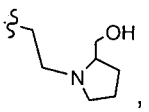
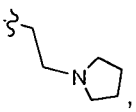
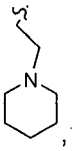
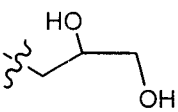
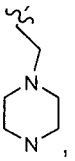


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo está sustituido con metoxilo, hidroxietoxilo, metoxietoxilo, metoxietoxiextoxilo o hidroxietoxietoxilo;

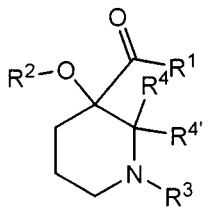
R^2 es  ;

R^3 es  ;

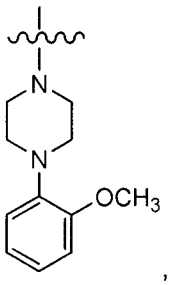
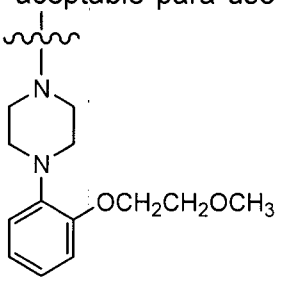
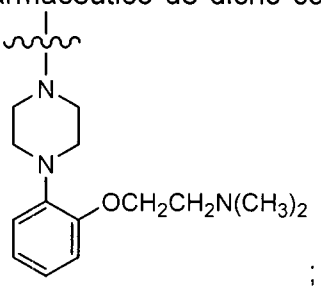
R^4 es  ,  ,  ,  ,  , $-CH_2CH_2N(etilo)_2$, $-CH_2CH_2N(metilo)_2$, propilo, propenilo,  ,  , hidroxietilo, ciclopropilmetilo o metoximetilo; con la condición de que los compuestos

identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

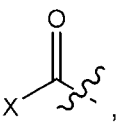
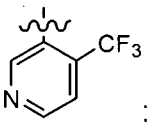
En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es  ,  o  ;

R^2 es fenilo sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en triflurometilo y halógeno, donde dicho fenilo está sustituido en la posición meta, en la posición para o en ambas;

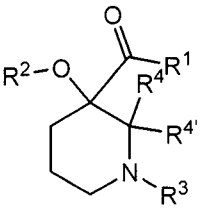
R^3 es  , donde X es  ;

R^4 o $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo y –alquilCOOalquilo;

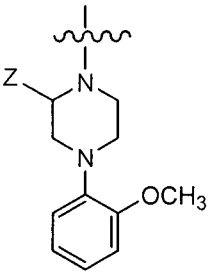
o

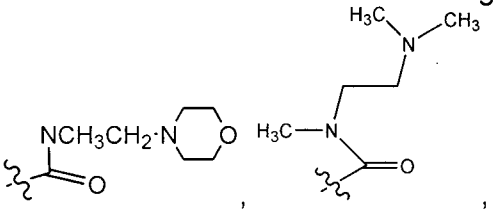
R^4 y $R^{4'}$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, se pueden ciclar para formar anillos espiro; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

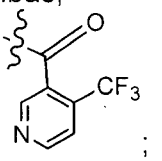


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es 

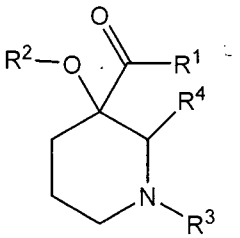
donde Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-COOCH_3$,  , -COOH y $-CONCH_2CH_2OH$;

R^2 es fenilo sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en triflurometilo y halógeno, donde dicho fenilo está sustituido en la posición meta, en la posición para o en ambas;

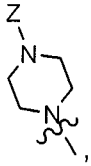
R^3 es  ;

R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

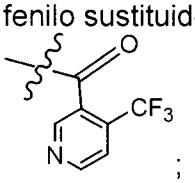
En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

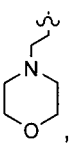
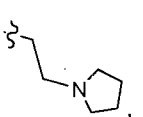
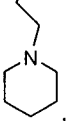
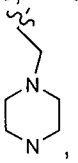
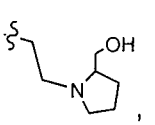
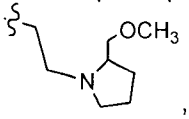
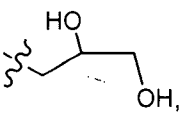


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, –S-heterorarilo, heterociclilo, -O-heterociclilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, heterociclilalquilo, -NHCONHalquilCOOalquilo, -O-alquilCONR^{10}R^{11}, -O-alquilNR^{10}R^{11}, -O-alquilCONSO$_2$R^9, -NCOalquilcarboxilo, -CONHalquil-O-alquilo, -O-heterociclilalquilo, donde dicho heterociclilalquilo está no sustituido o sustituido con hidroxialquilo, y asimismo donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, b es 1;

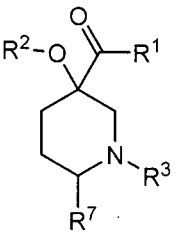
R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo o halógeno en la posición para;

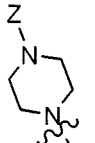
R^3 es  ;

R^4 es hidrógeno, propilo, propenilo, butenilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, metilesteretilo,  ,  ,  ,  ,  ,  , -$CH_2CH_2N(etilo)_2$, -$CH_2CH_2N(metilo)_2$, -CH_2CH_2-OH,  ,

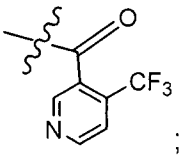
 y $-CH_2OCH_3$; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



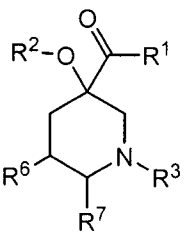
o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo está sustituido con un grupo metoxilo en la posición orto;

R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo o halógeno en la posición para;

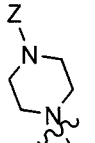
R^3 es  ;

R^7 es fenilo; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

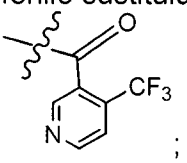
En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

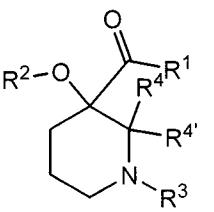
donde R^1 es  , además donde Z es fenilo, incluso además donde dicho fenilo está sustituido con un grupo metoxilo en la posición orto;

R^2 es fenilo sustituido con triflurometilo o halógeno en la posición para;

R^3 es  ;

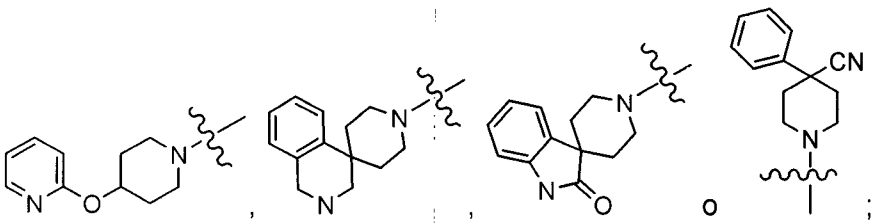
R^6 y R^7, junto con los carbonos a los cuales cada uno está unido, forman un grupo ciclopropilo fusionado contra el anillo original; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

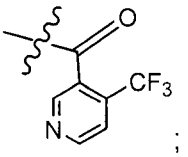


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es

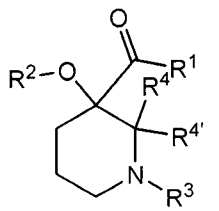
 ;

R^2 es fenilo sustituido en la posición para con triflurometilo;

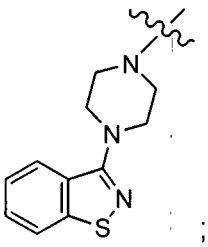
R^3 es  ;

R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

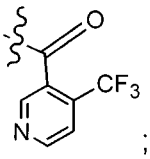
En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

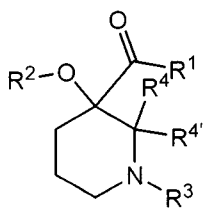
donde R^1 es  ;

R^2 es fenilo sustituido en la posición para con triflurometilo;

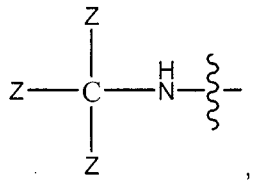
R^3 es  ;

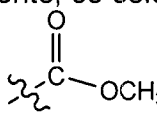
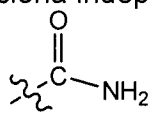
R^4 y $R^{4'}$ son cada uno H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:

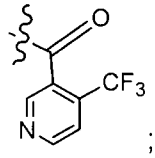


o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

donde R^1 es  ,

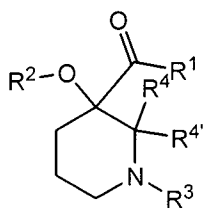
donde cada Z, que puede ser igual o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  ,  , $-CH_3$, fenilo insustituido o fenilo sustituido con cloro o hidroxilo en la posición para de dicho fenilo;

R^2 es fenil sustituido en la posición para con triflurometilo;

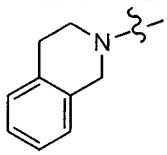
R^3 es  ;

R^4 y $R^{4'}$ son H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

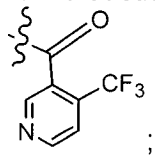
En incluso otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

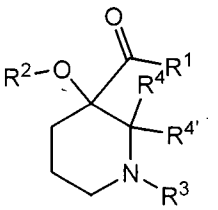
donde R^1 es  ;

R^2 es fenilo sustituido en la posición para con triflurometilo;

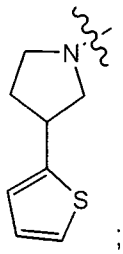
R^3 es  ;

R^4 y $R^{4'}$ son H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

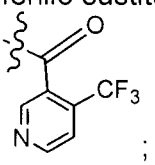
En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto,

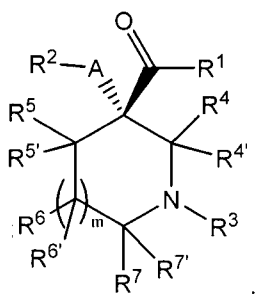
donde R^1 es  ;

R^2 es fenilo sustituido en la posición para con triflurometilo;

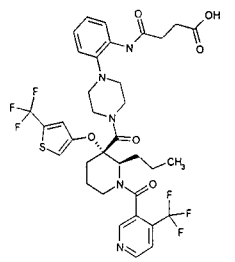
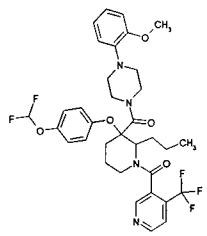
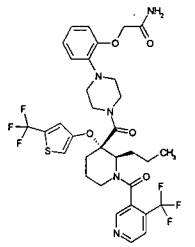
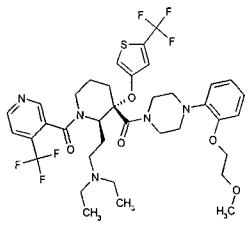
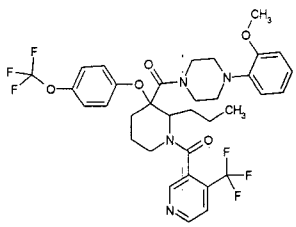
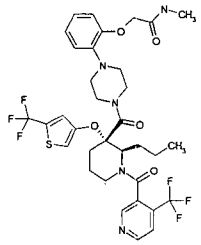
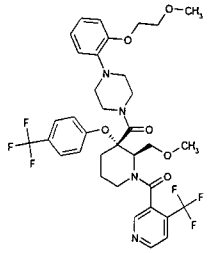
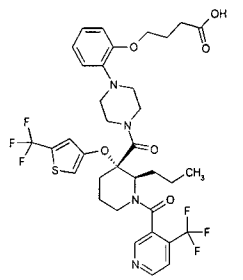
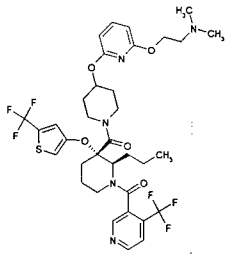
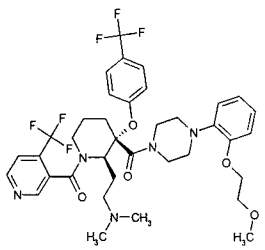
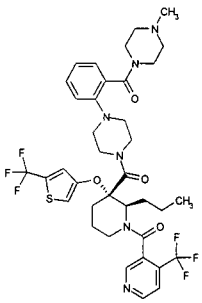
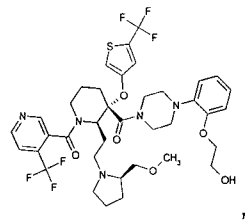
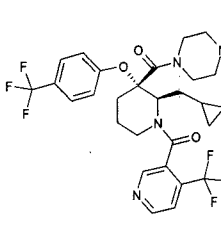
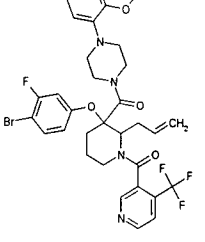
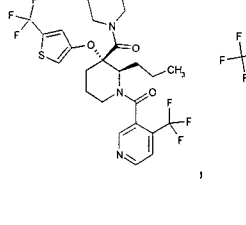
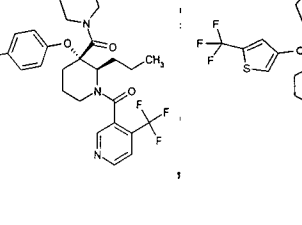
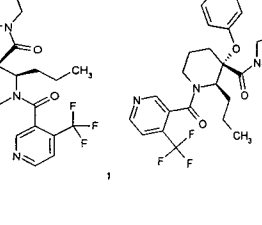
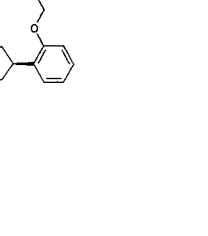
R^3 es  ;

R^4 y $R^{4'}$ son H; con la condición de que los compuestos identificados como Compuestos del Grupo A en la presente se excluyan de dicha Fórmula.

En otra forma de realización, esta invención revela un compuesto de Fórmula:



Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmulas I y II incluyen:

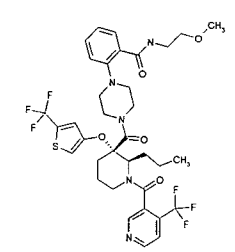
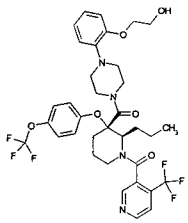
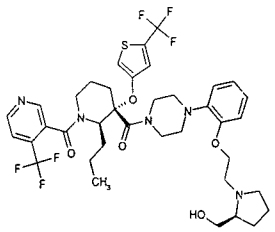
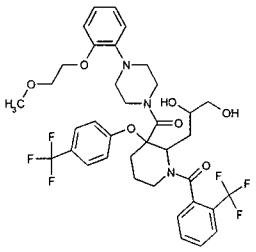
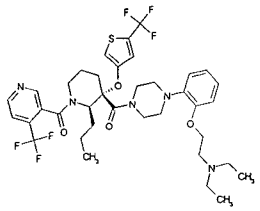
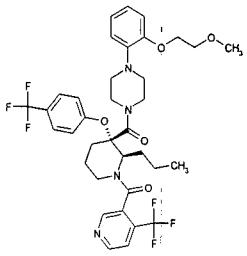
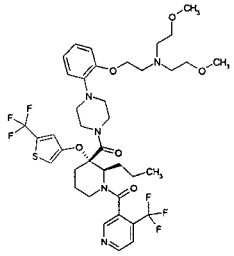
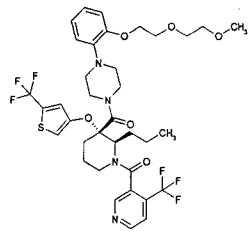
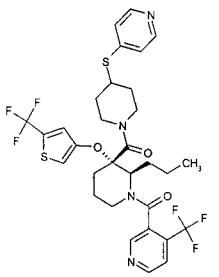
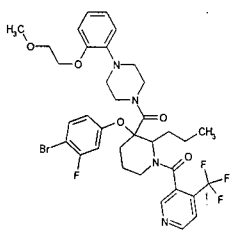
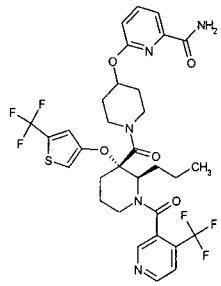
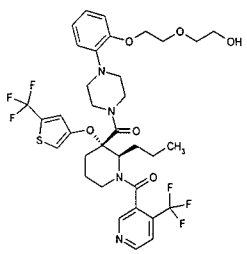
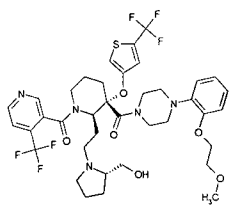
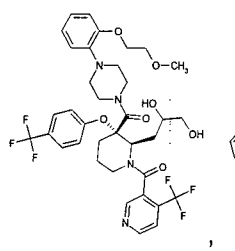
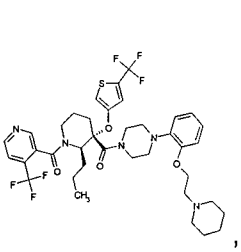
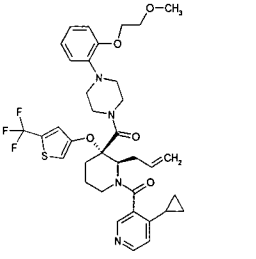
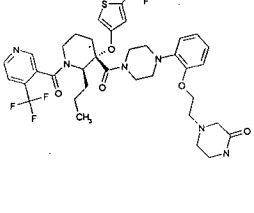
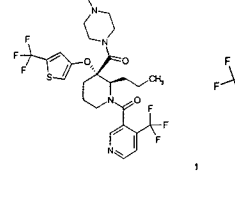
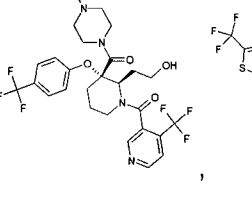
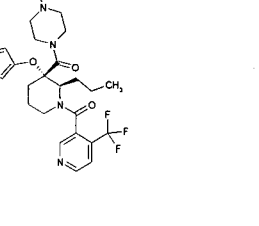

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
,,,,

,

,

,

,

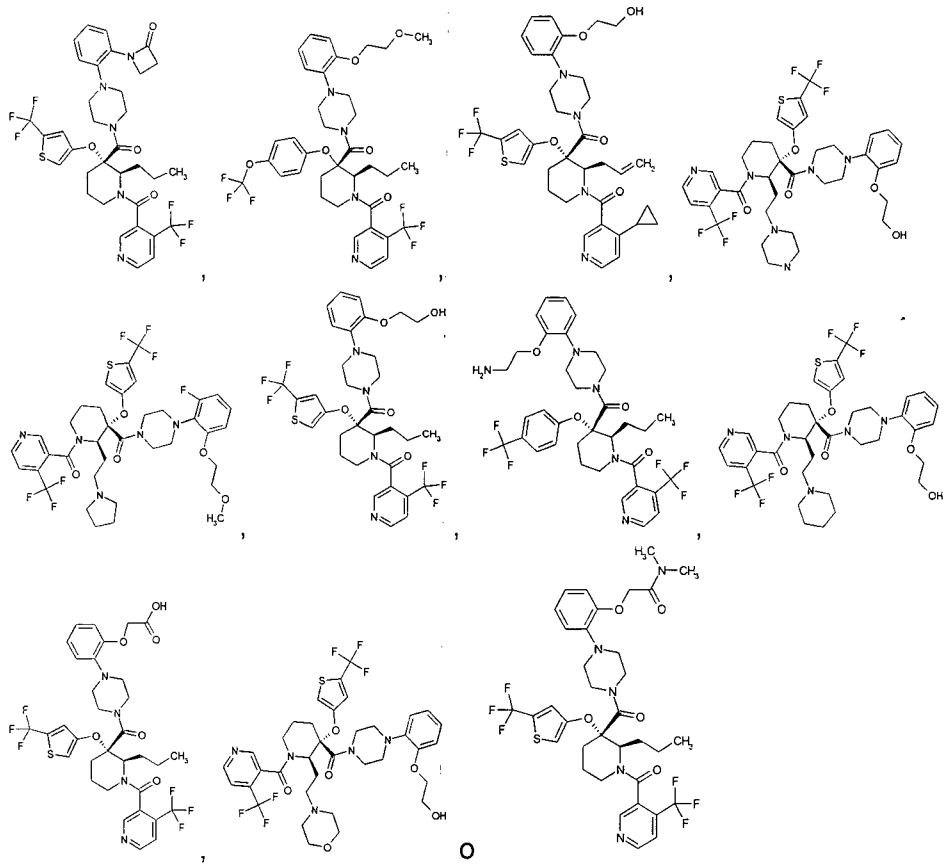

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dichos compuestos.

Tal como se utiliza más arriba y en toda la presente, se entenderá que los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamíferos" significa tanto seres humanos como otros animales mamíferos.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser de cadena recta o ramificada y que contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo de mayor preferencia contienen entre aproximadamente 1 y

aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, se encuentran unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. El "alquilo" puede ser insustituido o sustituido de manera opcional por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y cada sustituyente se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)$_2$, carboxi y –C(O)O-alquilo. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos alquilo adecuados incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser de cadena recta o ramificada y que contiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y de mayor preferencia contienen entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo se encuentran unidos a una cadena alquenilo recta. "Alquenilo inferior" significa entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. El "alquenilo" puede ser insustituido o sustituido de manera opcional por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y cada sustituyente se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y –S(alquilo). Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluye etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquileno" significa un grupo difuncional obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de alquileno incluye metileno, etileno y propileno.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser de cadena recta o ramificada y que contiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y de mayor preferencia contienen entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, se encuentran unidos a una cadena alquinilo recta. "Alquinilo inferior" significa entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluye etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El "alquinilo" puede ser insustituido o sustituido de manera opcional por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y cada sustituyente se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que contiene entre aproximadamente 6 y aproximadamente 14 átomos de carbono, de preferencia entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido de manera opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular", los cuales pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en la presente. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos arilo adecuados incluye fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que contiene entre aproximadamente 5 y aproximadamente 14 átomos en el anillo, de preferencia entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 átomos en el anillo, en los que uno o más de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, ya sea solo o en combinación. Los grupos heteroarilo preferidos contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar sustituido de manera opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular", los cuales pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en la presente. Los prefijos aza, oxa o tia antes de la raíz del nombre del heteroarilo significan que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, se encuentra presente como átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar oxidado de manera opcional al N-óxido correspondiente. "Heteroarilo" también puede incluir un heteroarilo, tal como se lo define en lo que precede, fusionado con un arilo, tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluye piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (que incluye las piridonas sustituidas con N), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, carbazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados, tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arialquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que el grupo arilo y el grupo alquilo son tal como se los describe en lo que precede. Los grupos

aralquilo preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos aralquilo adecuados incluye benzilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto original se realiza a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- en el que el grupo alquilo y el grupo arilo son tal como se los describe en lo que precede. Los grupos alquilarilo preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no exclusivo de grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace con el resto original se realiza a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico que contiene entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, de preferencia entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar sustituido de manera opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular", los cuales pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluye ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Una lista no exclusiva de ejemplos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluye 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto cicloalquilo, tal como se define en lo que precede, unido mediante un resto alquilo (tal como se define en lo que precede) a un núcleo madre. Una lista no exclusiva de ejemplos de cicloalquilalquilos adecuados incluye ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

"Cicloalquenilo" significa un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico que contiene entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, de preferencia entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 átomos de carbono, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

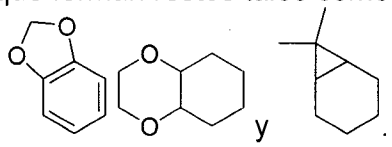
Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquenilo puede estar sustituido de manera opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular", los cuales pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. Un ejemplo no exclusivo de grupo cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Cicloalquenilalquilo" significa un resto cicloalquenilo, tal como se define en lo que precede, unido mediante un resto alquilo (tal como se define en lo que precede) a un núcleo madre. Una lista no exclusiva de ejemplos de cicloalquenilalquilos adecuados incluye ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o iodo. Se prefiere flúor, cloro y bromo.

"Sustituyente del sistema anular" significa un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que reemplaza, por ejemplo, un hidrógeno disponible en el sistema anular. Los sustituyentes del sistema anular pueden ser iguales o diferentes, y cada uno se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aroílo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquitio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(alquilo)$, Y_1Y_2N-, $Y_1Y_2N-alquilo-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. "Sustituyentes del sistema anular" también puede significar un resto único que reemplaza simultáneamente dos átomos de hidrógeno disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema anular. Son ejemplos de tales restos metilendioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



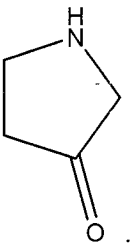
"Heteroarilalquilo" significa un resto heteroarilo, tal como se define en lo que precede, unido mediante un resto alquilo (tal como se define en lo que precede) a un núcleo madre. Una lista no exclusiva de ejemplos de heteroarilos adecuados incluye 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

"Heteroalquilo" es una cadena saturada o no saturada (también se puede referir a la cadena no saturada indistintamente como heteroalquenilo) que contiene un carbono y al menos un heteroátomo, en la que no hay dos heteroátomos adyacentes. La cadenas heteroalquilo contienen entre 2 y 15 átomos miembro (carbono y heteroátomos) en la cadena, de preferencia entre 2 y 10, y de mayor preferencia entre 2 y 5. Por ejemplo, los radicales alcoxi (es decir, --O-alquilo o –O-heteroalquilo) están incluidos en los heteroalquilos. Las cadenas heteroalquilo pueden ser rectas o ramificadas. Los heteroalquilos ramificados preferidos tienen una o dos ramificaciones y, de preferencia, una sola ramificación. Los heteroalquilos preferidos son saturados. Los heteroalquilos no saturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y/o uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los heteroalquilos no saturados preferidos tienen uno o dos dobles enlaces o un triple enlace, con mayor preferencia un doble enlace. Las cadenas heteroalquilo pueden estar no sustituidas o sustituidas con desde 1 hasta 4 sustituyentes. Los heteroalquilos sustituidos preferidos son monosustituidos, disustituidos o trisustituidos. Los heteroalquilos pueden ser

sustituidos con alquilo inferior, haloalquilo, halo, hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, carboxi, arilo monocíclico, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirociclo, amino, acilamino, amido, ceto, tioceto, ciano o cualquier combinación de éstos.

"Heterociclilo" significa un sistema anular no aromático saturado monocíclico o multicíclico que contiene entre 3 y 10 átomos en el anillo, de preferencia entre 5 y 10 átomos en el anillo, en los que uno o más de los átomos de los sistemas anulares es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, ya sea solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno ni de azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Los grupos heterociclilo preferidos contienen entre 5 y 6 átomos en el anillo. Los prefijos aza, oxa o tia antes de la raíz del nombre del heterociclilo significan que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, se encuentra presente en forma de átomo en el anillo. Cualquier –NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido, por ejemplo, con grupos tales como N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares. Tales protecciones también se consideran parte de la presente invención. El grupo heterociclilo puede ser sustituido de manera opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular", que pueden ser iguales o diferentes y que son como se definen en el presente. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede estar oxidado de manera opcional al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Una lista no exclusiva de ejemplos de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluye piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactam, lactona y similares. Una lista no exclusiva de ejemplos de anillos heterociclilo bicíclicos adecuados incluye decahidro-isoquinolina, decahidro-[2,6]naftiridina y similares. "Heterociclilo" también puede significar un único resto (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza de manera simultánea dos átomos de

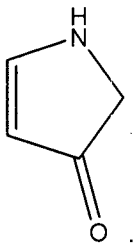
hidrógeno disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema anular. Ejemplo de tal fracción es la pirrolidona:



"Heterociclilalquilo" significa un resto heterociclilo tal como se define en lo que precede, unido mediante un resto alquilo (tal como se define en lo que precede) a un núcleo madre. Una lista no exclusiva de ejemplos de heterociclilalquilos adecuados incluye piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

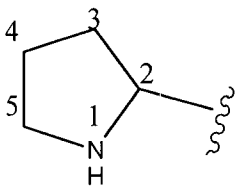
"Heterociclenilo" significa un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico que contiene entre 3 y 15 átomos en el anillo, de preferencia entre 5 y 14 átomos en el anillo, en los que uno o más de los átomos del sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, ya sea solo o en combinación y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno ni de azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen entre 5 y 13 átomos en el anillo. Los prefijos aza, oxa o tia antes de la raíz del nombre del heterociclenilo significan que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, se encuentra presente en forma de átomo en el anillo. El heterociclenilo puede ser sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes de sistemas anulares, donde el "sustituyente del sistema anular" es como se define en lo que precede. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede estar oxidado de manera opcional al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Una lista no exclusiva de grupos heterociclenilo adecuados incluye 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-

dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 7-oxabiciclil[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares. "Heterociclenilo" también puede significar un único resto (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza de manera simultánea dos átomos de hidrógeno disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema anular. Ejemplo de tal fracción es la pirrolidinona:



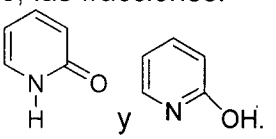
"Heterociclenilalquilo" significa un resto heterociclenilo tal como se define en lo que precede unido mediante un resto alquilo (tal como se define en lo que precede) a un núcleo madre.

Se debe notar que en los heteroátomos que contienen los sistemas de anillos de la presente invención no hay grupos hidroxilo ni átomos de carbono adyacentes a N, O ni S, así como tampoco hay grupos N ni S en los átomos de carbono adyacentes a otro heteroátomo. Por lo tanto, en el anillo del siguiente ejemplo:



no hay –OH adicionado de manera directa a los carbonos designados 2 y 5.

Se debe notar también que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, las fracciones:



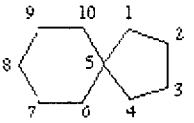
se consideran equivalentes en ciertas aplicaciones de la presente invención.

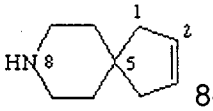
"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinil-alquil- en el que el grupo alquinilo y el grupo alquilo son tal como se los describe en lo que precede. Los grupos alquinilalquilo preferidos contienen un grupo alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con la fracción madre se realiza a través del alquilo. Un ejemplo no exclusivo de grupos alquinilalquilo adecuados incluye propargilmetilo.

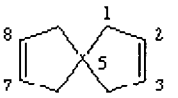
"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquil- en el que el grupo heteroarilo y el grupo alquilo son tal como se los describe en lo que precede. Los grupos heteroaralquilo preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos aralquilo adecuados incluye piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con la fracción madre se realiza a través del alquilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquil- en el cual el grupo alquilo es tal como se define en lo que precede. Los grupos hidroxialquilo preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos hidroxialquilo adecuados incluye hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

Los "sistemas de anillos espiro" tienen dos o más anillos enlazados por un átomo común. Los sistemas de anillos espiro preferidos incluyen espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo y espiroarilo. El sistema de anillos espiro puede ser sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes de sistemas de anillos, donde el "sustituyente del sistema de anillos" es como se define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de sistemas de anillos espiro adecuados incluye



espiro[4.5]decano, 

8-azaespiro[4.5]dec-2-eno, y 

espiro[4.4]non-2,7-dieno.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el cual los diversos grupos son tal como se los define en lo que precede. El enlace con la fracción madre se realiza a través del carbonilo. Los grupos acilo preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos acilo adecuados incluye formilo, acetilo y propanoílo.

"Aroílo" significa un grupo aril-C(O)- en el cual el grupo arilo es tal como se lo define en lo que precede. El enlace con el resto madre se realiza a través del carbonilo. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos adecuados incluye benzoílo y 1-naftoílo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de grupos alcoxi adecuados incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto madre se realiza a través del oxígeno del éster. Un grupo alcoxi enlazado de manera directa con otro grupo alcoxi se denomina "alcoxialcoxi".

"Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos ariloxi adecuados incluye fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto madre se realiza a través del oxígeno del éter.

"Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el cual el grupo aralquilo es tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos aralquiloxi adecuados incluye benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. El enlace con el resto madre se realiza a través del oxígeno del éter.

"Alquiltio" o "tioalcoxi" significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos alquiltio adecuados incluye metiltio y etiltio. El enlace con el resto madre se realiza a través del azufre.

"Ariltio" significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es tal como se lo define en lo que precede. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos ariltio adecuados incluye feniltio y naftiltio. El enlace con el resto madre se realiza a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el cual el grupo aralquilo es tal como se lo define en lo que precede. Un ejemplo no exclusivo de grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto madre se realiza a través del azufre.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluye metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace con el resto madre se realiza a través del carbonilo.

"Ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Una lista no exclusiva de ejemplos de grupos ariloxicarbonilo adecuados incluye fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con el resto madre se realiza a través del carbonilo.

"Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no exclusivo de grupo aralcoxicarbonilo adecuado es benciloxicarbonilo. El enlace con el resto madre se realiza a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-$S(O_2)$-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es inferior. El enlace con el resto madre se realiza a través del sulfonilo.

"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-$S(O_2)$-. El enlace con el resto madre se realiza a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplazan con una selección de los grupos indicados,

siempre que no se exceda de la valencia normal del átomo designado en las circunstancias presentes y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables está permitida sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables. Se entenderá por "compuesto estable" o "estructura estable" al compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir en aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la subsiguiente formulación en un agente terapéutico eficiente.

El término "sustituido de manera opcional" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificadas.

Los términos "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y pura" con respecto a un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto luego del aislamiento a partir de un proceso sintético (por ejemplo, una mezcla de reacción) o una fuente natural o una combinación de éstos. Por lo tanto, los términos "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y pura" con respecto a un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto luego de ser obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación tal como se define en la presente o conocidos para el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) con un grado de pureza suficiente para ser caracterizado por las técnicas analíticas estándar descriptas en la presente o conocidas para el experto en la materia.

Se debe notar también que se supone que cualquier carbono así como cualquier heteroátomo con valencias insuficientes en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas de la presente tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno a fin de satisfacer las valencias correspondientes.

Cuando se denomina "protegido" a un grupo funcional en un compuesto, significa que el grupo se encuentra en forma modificada a fin de impedir reacciones secundarias adversas en la ubicación protegida cuando se somete al

compuesto a alguna reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la material, así como por la referencia a textos estándar tales como, por ejemplo, T. W. Greene y otros, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclilo, R^2, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en las Fórmulas I o II, la definición de cada aparición será independiente de su definición en cualquier otra aparición.

Tal como se lo utiliza en el presente, el término "composición" abarca el producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, ya sea de manera directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también se encuentran contemplados en la presente. Se puede consultar un documento sobre profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la serie del Simposio A.C.S., y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término "profármaco" se refiere a un compuesto (por ejemplo, una droga precursora) que se transforma *in vivo* a fin de obtener el compuesto de la Fórmula (I) o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación se puede realizar mediante diversos mecanismos (por ejemplo, mediante procesos metabólicos o químicos) tales como, por ejemplo, mediante la hidrólisis en sangre. Se puede consultar un documento sobre el uso de los profármacos en T. Higuchi y W. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la Serie del Simposio de A.C.S., y en *Bioreversible*

Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto, contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede abarcar un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo(C_1–C_8), alcanoiloximetilo(C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tengan entre 4 y 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tenga entre 5 y 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tenga entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tenga entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tenga entre 5 y 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tenga entre 3 y 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tenga entre 4 y 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonlactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(alquilaminoC$_1$-C$_2$)alquilo(C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo-(C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamoil(C_1-C_2)-alquilo(C_1-C_2) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin-alquilo(C_2-C_3) y similares.

De igual manera, si un compuesto de la Fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo(C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo(C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo(C_1-C_6), succinoílo, alcanoílo(C_1-C_6), α-amino-alcanilo(C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona de manera independiente de los L-aminoácidos naturales P(O)(OH)$_2$, -P(O)(O(C_1-C_6)alquil)$_2$ o glicosilo (con un radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo en la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto de la Fórmula (I) incorpora un grupo funcional amino, se puede obtener un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amino con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C_1-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_7), bencilo o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o un α-aminoacilo natural, —C(OH)C(O)OY^1 donde Y^1 es H, alquilo(C_1-C_6) o bencilo, -C(OY^2)Y^3 donde Y^2 es alquilo(C_1-C_4) y Y^3 es alquilo(C_1-C_6), carboxi-alquilo(C_1-C_6), amino-alquilo(C_1-C_6) o mono-N—o di-N,N-alquilaminoalquilo(C_1-C_6), -C(Y^4)Y^5 donde Y^4 es H o metilo y Y^5 es mono-N— o di-N,N-alquilamino(C_1-C_6) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en forma de solvato, así como en formas de solvato con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y es la intención de la presente invención abarcar tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas. "Solvato" significa la asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física incluye diversos grados de unión iónica y covalente, incluso unión con hidrógeno. En ciertas circunstancias, el solvato podrá ser aislado, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la matriz del cristal del sólido en forma cristalina. "Solvato" incluye tanto la fase solución como los solvatos aislables. Una lista no exclusiva de ejemplos de solvatos adecuados incluye etanolato, metanolato y similares. "Hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H_2O.

Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir en solvato de manera opcional. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Entonces, por ejemplo, M. Caira y otros, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de solvatos del antimicótico fluconazol a partir de acetato de etilo, así como de agua. Se describen preparaciones similares de

solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares en E. C. van Tonder y otros, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y otros, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no exclusivo incluye la disolución del compuesto de la invención en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de éstos) a una temperatura superior a la temperatura ambiente y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que luego se aíslan mediante métodos estándar. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopia por rayos infrarrojos, muestran la presencia de solvente (o agua) en los cristales en forma de solvato (o hidrato).

La "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" describe la cantidad de compuesto o una composición de la presente invención que resulta efectiva en la inhibición de las enfermedades descriptas en lo que precede y, por lo tanto, produce el efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio o preventivo deseado.

Los compuestos de las Fórmulas I o II pueden formar sales que también se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Se entenderá que cualquier referencia a un compuesto de Fórmula I o II en el presente incluye la referencia a las sales de estos, a menos que se indique lo contrario. El término "sal", tal como se lo utiliza en el presente, se refiere a las sales acídicas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y/o orgánicos así como también las sales básicas obtenidas a partir de bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I o II contiene tanto una fracción básica, tal como, pero no de manera exclusiva, piridina o imidazol, y una fracción acídica, tal como, pero no de manera exclusiva, ácido carboxílico, se pueden formar iones anfóteros o zwitteriones ("sales internas") que también se encuentran en el ámbito del término "sales" tal como se lo utiliza en el presente. Se prefiere sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables) aunque otras sales también resultan útiles. Las sales de los compuestos de la Fórmula I o II se

pueden formar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula I o II con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como un medio en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Ejemplos de sales obtenidas por adición de ácidos incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, hidroioduros, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, se puede consultar una lista de los ácidos generalmente considerados adecuados para la obtención de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos en, por ejemplo, P. Stahl *y otros*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *y otros*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *y otros*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página en Internet). Estos artículos se incorporan al presente en calidad de referencia.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales metálicas alcalinas tales como sales de sodio, litio o potasio, sales de metales terrosos alcalinos tales como sales de calcio o magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Se pueden cuaternizar los grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes tales como halogenuros de alquilo bajo (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo o butilo), sulfatos dialquílicos (por ejemplo, sulfato dimetílico, dietílico y dibutílico),

halogenuros de cadena (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), halogenuros de aralquilo (por ejemplo, bromuro de bencilo y fentenilo) entre otros.

Se intenta que todas dichas sales ácidas y básicas sean farmacéuticamente aceptables dentro del ámbito de la presente invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes a los fines de la presente invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos del presente incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos mediante la esterificación de los grupos hidroxilo en los que la fracción no carbonílica de la porción del ácido carboxílico del grupo éster se selecciona entre un alquilo de cadena lineal 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 de manera opcional con, por ejemplo, halógeno, C_{1-4}alquilo o C_{1-4}alcoxi 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) ésteres fosfonato y (5) ésteres mono-, di- o trifostato. Los ésteres fosfato se pueden esterificar aun más mediante, por ejemplo, un alcohol C_{1-20} o un derivado reactivo de este o mediante un glicerol 2,3-di (C_{6-24})acilo.

Los compuestos de las Fórmulas I o II, y las sales, solvatos, ésteres y prodrogas de estos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como amido o imino éter). Todas dichas formas tautoméricas están contempladas en el presente como parte de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. Se intenta que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la Fórmula

(I) así como también sus mezclas, que incluyen las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros tanto geométricos como de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto la forma cis- como la trans- así como también sus mezclas, se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

Las mezclas diastereoisoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos para los expertos en la materia tales como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Se puede separar los enantiómeros mediante la conversión de la mezcla enantiomérica a una mezcla diastereoisomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliares quirales tales como alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher) a fin de separar los diastereoisómeros y convertirlos (por ejemplo, mediante hidrolización) en los diastereoisómeros individuales que corresponden a los enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilo sustituido) y se los considera parte de la presente invención. También es posible separar los enantiómeros mediante el uso de la columna quiral en la cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)

También es posible que los compuestos de la Fórmula (I) puedan existir en formas tautoméricas diferentes, y todas dichas formas se encuentran incluidas en el ámbito de la presente invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se encuentran incluidas en la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos del presente (incluso aquellos obtenidos a

partir de sales, solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de las prodrogas) tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluso las formas enantioméricas (que pueden existir aun en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, atopisoméricas y diastereoisoméricas se encuentran contempladas en la presente invención así como también los isómeros de posición (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto la forma cis- como la trans- así como también sus mezclas, se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se encuentran incluidas en la presente invención). Se puede encontrar a los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención en forma, por ejemplo, sustancialmente libre de otros isómeros o, por ejemplo, mezclada en forma racémica o con todo otro estereoisómero o estereoisómero seleccionado. Los centros quirales de la presente invención pueden tener configuración S o R tal como se encuentran definidas en las Recomendaciones *IUPAC* de 1974. Se intenta que el uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "prodroga" y similares se aplique de igual manera a sales, solvatos, ésteres y prodrogas de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición, formas racémicas o prodrogas de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca los compuestos de la presente invención rotulados como isótopos que son idénticos a los mencionados en el presente excepto por el hecho de que se reemplaza uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa distinto de la masa atómica o el número de masa con que dicho átomo se encuentra en forma natural. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la

invención incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) rotulados como isótopos (por ejemplo, los rotulados con ^{3}H y ^{14}C) resultan útiles en ensayos de distribución de compuesto y/o sustratos de tejido. Los isótopos tratados con tritio (es decir, ^{3}H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son especialmente preferidos debido a la facilidad de preparación y detección. Mas aún, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas debido a una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, incremento de vida media in vivo o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden resultar de preferencia en algunas circunstancias. En general, se puede preparar los compuestos de la Fórmula (I) rotulado como isótopo siguiendo procedimientos análogos a los delineados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo rotulado como isótopo adecuado por un reactivo no rotulado como isótopo.

Se intenta que las formas polimórficas de los compuestos de las Fórmulas I o II y los de las sales, solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos de las Fórmulas I o II se encuentren incluidas en la presente invención.

HDM2, Hdm2, hDM2 y hdm2 son todas representaciones equivalentes de la oncoproteína hdm2 humana. De la misma manera, MDM2, Mdm2, mDM2 y mdm2 son todas representaciones equivalentes de la oncoproteína mdm2 en ratones.

Los compuestos de las Fórmulas I o II pueden ser inhibidores o antagonistas de la interacción de la proteína mdm2 tanto humana como en ratones con la proteína P-53 y pueden actuar como activadores de la proteína P-53 en la célula. Mas aún, se puede utilizar las propiedades farmacológicas de los

compuestos de la Fórmula (I) para tratar o prevenir el cáncer, tratar o prevenir otros estados de enfermedad asociados con la proliferación anormal de células y tratar o prevenir enfermedades que resultan de niveles inadecuados de proteína P53 en células.

Los expertos en la material notarán que el término "cáncer" es el nombre utilizado para las enfermedades en las cuales las células del cuerpo se tornan anormales y se dividen sin control alguno.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser de utilidad para el tratamiento de una variedad de cánceres, que incluyen pero no se limitan a: carcinoma, que incluye pero no se limita a, cáncer de vejiga, mama, colon, recto, endometrio, riñón, hígado, pulmón, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, cuello uterino, páncreas, próstata, laringe, ovarios, estómago, útero, sarcoma y tiroides;

tumores hematopoyéticos del grupo linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células de manto, mieloma y linfoma de Burkett;

tumores hematopoyéticos del grupo mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;

tumores del sistema nervioso central y periférico que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y neurilemoma o schwannoma; y

otros tumores que incluyen melanoma, cáncer de piel (no melanómico), mesotelioma (células), seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de la proteína P53 en la regulación de la apoptosis celular (muerte celular), los compuestos de las Fórmulas I o II podrían actuar como agentes para inducir la muerte celular que puede ser útil en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que se caracteriza por la proliferación anormal de células, tales como cánceres de diversos orígenes y tipos de tejido, inflamación, desórdenes inmunológicos.

Debido al papel clave de las oncoproteínas HDM2 y P53 en la regulación de la proliferación celular, los compuestos de las Fórmulas I o II podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que se caracteriza por la proliferación anormal de células, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que se caracteriza por la proliferación anormal de células, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis pos angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, síndrome del intestino irritable, rechazo a trasplantes, shock endotóxico y micosis infecciosas.

Los compuestos de las Fórmulas I o II también pueden ser útiles en la prevención química del cáncer. Se define prevención química como la inhibición del desarrollo del cáncer hostil mediante ya sea el bloqueo del incidente mutagénico desencadenante o el bloqueo de la progresión de las células pre malignas que ya han sufrido algún ataque o la inhibición de la reincidencia del tumor.

Los compuestos de la Fórmula I o II también pueden ser útiles en la inhibición de la angiogénesis y metástasis del tumor.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar un mamífero (por ejemplo, un humano) que sufre una enfermedad o condición asociada a HDM2 mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno compuesto de la Fórmula I o II, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto a dicho mamífero.

La dosis preferida es de aproximadamente entre 0,001 y 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la Fórmula I o II. Una dosis de preferencia es de aproximadamente entre 0,01 y 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los compuestos de la presente invención también pueden resultar útiles en combinación (administrados en forma conjunta o secuencial) con uno o más tratamientos anticancerígenos tales como radioterapia y/o uno o más agentes anticancerígenos diferentes del compuesto de la Fórmula I o II. Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la misma unidad de dosificación o en unidades de dosificación diferentes que el agente anticancerígeno.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una o más enfermedades asociadas con la oncoproteína HDM2 que comprende la administración a un mamífero con necesidad de recibir tal tratamiento de una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptables de este; y una cantidad de al menos un segundo compuesto, que es un agente anticancerígeno diferente de los compuestos de la presente invención, y en dicho tratamiento las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto tienen como resultado efectos terapéuticos.

Una lista no exclusiva de ejemplos de agentes anticancerígenos adecuados incluye agentes citostáticos, agentes citotóxicos, agentes para terapia selectiva (pequeñas moléculas, biológicos, ARNsi y microARN) contra el cáncer y las enfermedades neoplásicas,

1) antimetabolitos (tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, fludarabina, capecitabina);

2) agentes alquilantes, tales como temozolomida, ciclofosfamida,

3) Agentes que interaccionan con ADN y que dañan al ADN, tales como cisplatino, oxaliplatino, doxorrubicina,

4) irradiación de iones, tal como la radioterapia,

5) inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido, doxorrubicina,

6) inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecán, topotecán,

7) agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel, abraxano, epotilonas,

8) inhibidores de la proteína quinasa del huso,

9) inhibidores del punto de chequeo del huso,

10) inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP),

11) inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMP),

12) inhibidores de la proteasa, tales como inhibidores catepsina D y catepsina K,

13) inhibidores de proteosomas o ubiquitinización, tales como bortezomib,

activador del P53 mutante para restaurar la actividad de P53 de tipo salvaje,

15) adenoviral-P53,

16) inhibidores Bcl-2, tales como ABT-263,

17) moduladores de proteínas de choque térmico (HSP), tales como geldanamicina y 17-AAG,

18) inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), tales como vorinostat (SAHA),

19) agentes moduladores de la hormona sexual,

a. antiestrógenos, tales como tamoxifeno, fulvestrant,

b. moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), tales como raloxifeno,

c. antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida,

d. agonistas de la LHRH, tales como leuprolida,

e. inhibidores de la α5-reductasa, tales como finasterida,

f. inhibidores de la C17 lisasa del citocromo P450 (CYP450c17), tales como abiraterona,

g. inhibidores de la aromatasa, tales como letrozol, anastrozol, exemestán,

20) inhibidores de la quinasa del EGFR, tales como geftinib, erlotinib, laptinib,

21) inhibidores de erbB1 y erbB2 duales, tales como lapatinib,

22) inhibidores de quinasas multiselectivas (serina/treonina y/o tirosinquinasa),

a. inhibidores de ABL quinasa, tales como imatinib y nilotinib, dasatinib,

b. inhibidores de VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK y ERK, tales como sunitinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib, axitinib, PTK787,

c. inhibidores de la quinasa tipo polo,

d. inhibidores de la aurora quinasa,

e. inhibidor de JAK,

f. inhibidores de la c-MET quinasa,

g. inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, tales como el inhibidor de CDK1 y CDK2 SCH 727965,

h. inhibidores de PI3K,

i. inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, temsirolimus y RAD001,

23) y otros agentes anticancerígenos (también conocidos como antineoplásicos) que incluye, aunque no de manera limitativa, ara-C, adriamicina, citoxano, carboplatino, uramustina, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, navelbina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, tenipósido, citarabina, pemetrexed, idarrubicina, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17α-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteronacetato de flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, droloxafín, hexametilmelamina, bexxar, zevalín, trisenox, profimer, tiotepa, altretamina, doxil, ontak, depocit, aranesp, neupogen, neulasta, kepivance,

24) inhibidores de la farnesil proteíntransferasa, tales como SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-piperidincarboxamida, tipifarnib,

25) interferones, tales como Intrón A, Peg-Intrón,

26) anticuerpos anti-erbB1, tales como cetuximab, panitumumab,

27) anticuerpos anti-erbB2, tales como trastuzumab,

28) anticuerpos anti-CD52, tales como alemtuzumab,

29) anticuerpos anti-CD20, tales como rituximab,

30) anticuerpos anti-CD33, tales como gemtuzumab ozogamicina,

31) anticuerpos anti-VEGF, tales como avastina,

32) ligandos TRIAL, tales como lexatumumab, mapatumumab y AMG-655,

33) anticuerpos anti CTLA-4, CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,

34) anticuerpos anti-IGF-1R, tales como SCH 717454.

Cuando se formulan como una dosis única, tal combinación de productos emplea los compuestos de la presente invención dentro de los rangos de dosificación descriptos en el presente y los otros agentes o tratamientos farmacéuticamente activos dentro de sus rangos de dosificación. Los compuestos de las Fórmulas I o II también pueden ser administrados de manera secuencial con los agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando la formulación de una combinación no resulta adecuada. La presente invención no se limita a la secuencia de administración; los compuestos de las Fórmulas I o II se pueden administrar de manera concomitante, con anterioridad o con posterioridad a la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido. Tales técnicas se encuentran dentro de los conocimientos de los expertos en la material así como de los médicos que administran el tratamiento.

De tal manera, en tal aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de estos y una cantidad de un

tratamiento anticancerígeno y un agente anticancerígeno de los antes mencionados en las que las cantidades de los compuestos/tratamientos tienen como resultado los efectos terapéuticos deseados.

Otro aspecto de la presente invención es un método para proteger las células sanas normales de los mamíferos contra los efectos secundarios inducidos por los citotóxicos que comprende la administración de al menos uno de los compuestos de la invención o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de este a un paciente de cáncer, en especial los portadores de una mutación de P53, con anterioridad a la administración de agentes anticancerígenos distintos de los compuestos de la invención tal como paclitaxel.

Un método para inhibir una o más oncoproteínas HDM2 en un paciente que así lo necesita que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de éste.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar o aminorar la progresión de una enfermedad asociada con una o más oncoproteínas HDM2 en un paciente que comprende la administración a dicho paciente que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de éste.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar o aminorar la progresión de una enfermedad asociada con niveles inadecuados de P53 en un paciente que comprende la administración a dicho paciente que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de éste.

Otro aspecto más de la presente invención es un método para tratar una o más enfermedades asociadas con la oncoproteína HDM2 que comprende la administración a un mamífero con necesidad de recibir tal tratamiento de una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptables de este; y una cantidad de al menos un segundo compuesto, que es un agente anticancerígeno, y en dicho tratamiento las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto tienen como resultado efectos terapéuticos.

Otro aspecto más de la presente invención es un método para tratar una o más enfermedades asociadas con niveles inadecuados de P53 que comprende la administración a un mamífero con necesidad de recibir tal tratamiento de una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptables de este; y una cantidad de al menos un segundo compuesto, que es un agente anticancerígeno, y en dicho tratamiento las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto tienen como resultado efectos terapéuticos.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar o aminorar la progresión de una enfermedad asociada con una oncoproteína HDM2 que comprende la administración a un paciente que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende la combinación de al menos un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de éste.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar o aminorar la progresión de una enfermedad asociada con niveles inadecuados de P53 a un paciente que comprende la administración a un paciente que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que

comprende la combinación de al menos un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de éste.

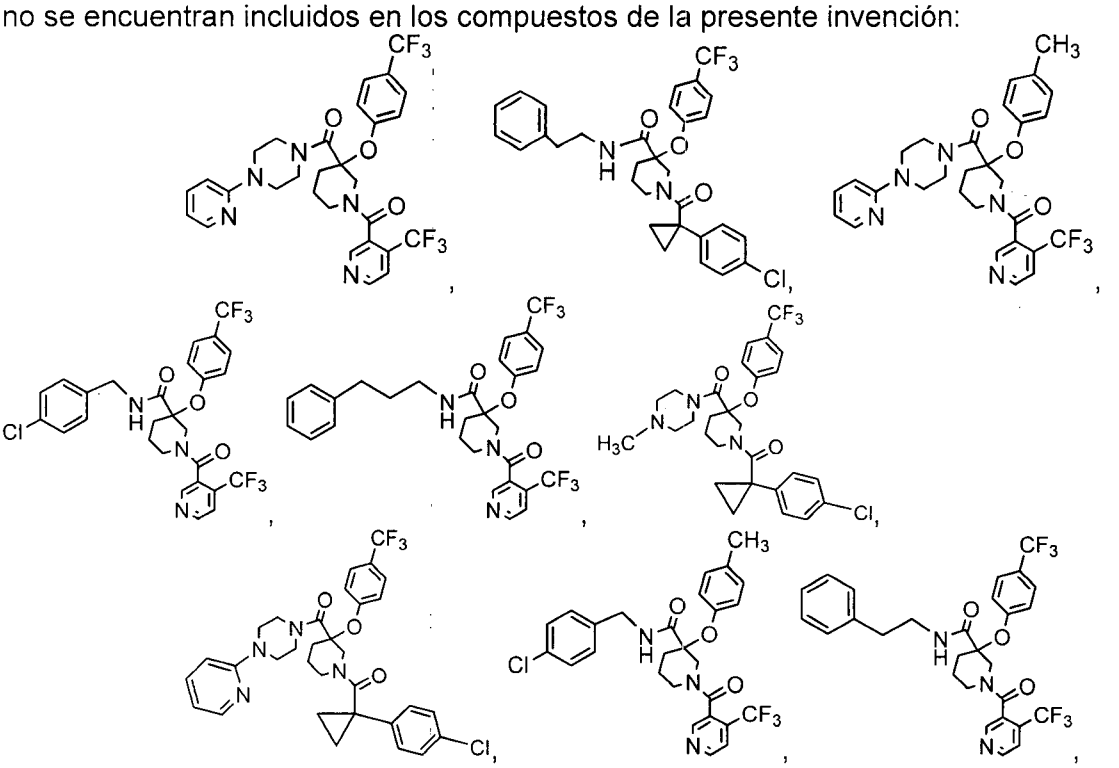
El término "composición farmacéutica" también abarca tanto el volumen total de la composición como las unidades de dosificación individuales que comprenden más de un (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales detalladas en el presente junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. El volumen total de la composición y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los antes mencionados "más de un agente farmacéuticamente activos". El volumen total de la composición es un material que no se ha separado aún en las unidades de dosificación individuales. Un ejemplo de unidad de dosificación es una unidad de dosificación oral tales como tabletas, píldoras y similares. De la misma manera, el método descripto en el presente para tratar a un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención también abarca la administración del antes mencionado volumen total de la composición y las unidades de dosificación individuales.

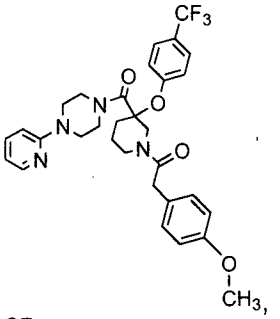
Otra aplicación de la presente invención revela un método para obtener los compuestos sustituyentes detallados más arriba. Se puede preparar los compuestos mediante diversos procesos conocidos para el experto en la material. En un método, se convierte el material inicial, ácido 1-bencil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-3-carboxílico en la sal diisopropiletil amonio del éster del ácido dicarboxílico. Este éster se combina con 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina para formar la sal hidroclorada de 4-(2-metoxi-fenil)-piprazin-il]-[3-(4-trifluormetilfenoxi)-piperidin-3-il]-metanona, que se combina con ácido 4-

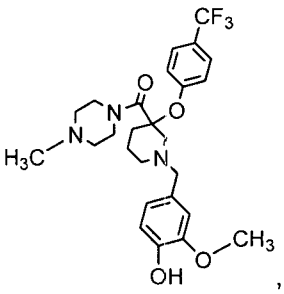
triflurometil-nicotínico para obtener el compuesto deseado. Se puede obtener otros compuestos sustituyentes de acuerdo con la presente invención.

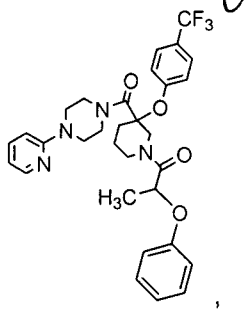
Se puede aislar los compuestos en distintas etapas de la reacción mediante técnicas estándar tales como, por ejemplo, filtración, evaporación del solvente y similares. También se puede realizar la purificación del producto, los intermediarios y otros mediante técnicas estándar tales como recristalización, destilación, sublimación, cromatografía, conversión al derivado adecuado que puede ser recristalizado y vuelto a convertir en el componente inicial, y similares. Tales técnicas son conocidas para los expertos en la materia.

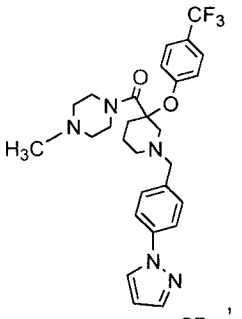
Los siguientes compuestos se identifican como Grupo A de compuestos y no se encuentran incluidos en los compuestos de la presente invención:

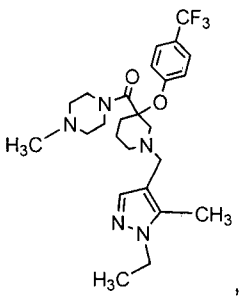


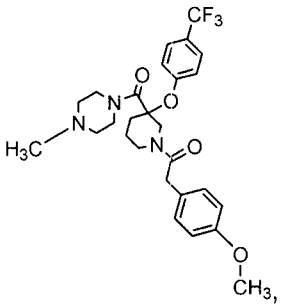


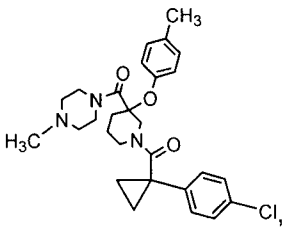


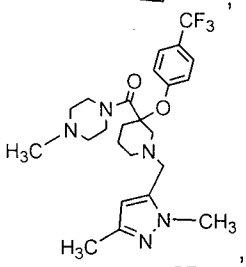


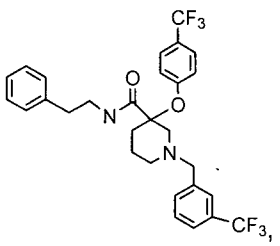


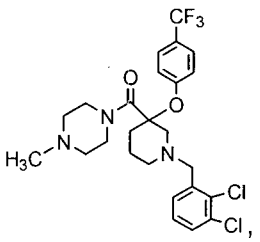


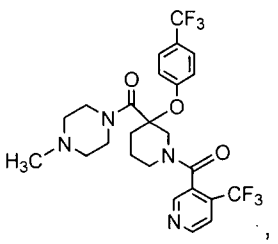


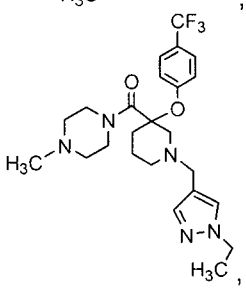


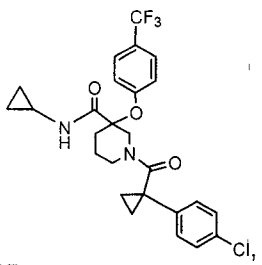


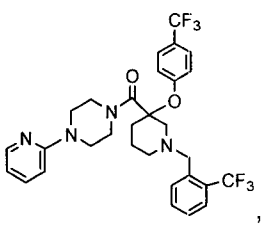


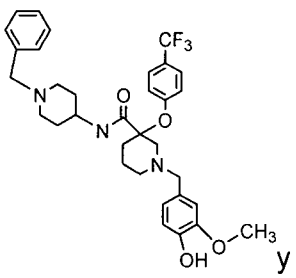


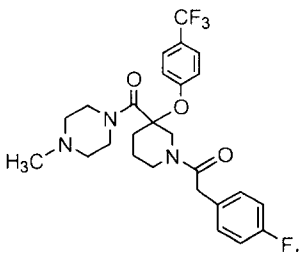












Se puede realizar el análisis de la composición y pureza de los compuestos de la invención así como también la caracterización de estos mediante técnicas analíticas estándar tales como, por ejemplo, análisis elemental, resonancia magnética nuclear, espectroscopia de masa y espectrografía infrarrojo.

En otra aplicación, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos sustituyentes de la invención descriptos anteriormente como ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas por lo general comprenden además un portador diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable (en conjunto, en el presente materiales portadores). Debido a la actividad antagónica con respecto a la oncoproteína HDM2 o Mdm2, tales composiciones farmacéuticas resultan de utilidad en el tratamiento de cáncer, proliferación anormal de células y enfermedades similares.

En otra aplicación más, la presente invención revela métodos para obtener composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos. En las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención, los ingredientes activos serán administrados, por lo general, en un preparado con materiales portadores adecuados seleccionados de manera adecuada de acuerdo con la forma de administración que se pretende, es decir, tabletas orales, cápsulas (llenas tanto con sólidos, como semisólidos o líquidos), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de tabletas o cápsulas, se puede combinar el componente de la droga activa con un portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como

lactosa, almidón, sucrosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (en forma líquida) y similares. Más aún, cuando así se desee o necesite, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los polvos y las tabletas pueden estar compuestos por entre 5 y 95 por ciento de la composición de la invención. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes en estas formas de dosificación incluyen ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También se pueden incluir agentes edulcorantes y saborizantes y preservantes si fuese adecuado. Más adelante se detallan algunos de los términos utilizados más arriba, en especial desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares.

Además, las composiciones de la presente invención se puede formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación a una tasa controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o ingredientes activos a fin de optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad anti proliferación celular y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen tabletas en capas que contienen capas con tasas de desintegración diferentes o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y en forma de tableta o cápsula que contienen dicha matriz polimérica porosa impregnada o encapsulada.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se puede incluir soluciones de agua o agua/propilenglicol para inyecciones parenterales o se puede agregar edulcorantes o intermediarios a las soluciones, suspensiones o emulsiones

orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo que pueden estar en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables tales como gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

Para la preparación de supositorios, se derrite primero una cera baja tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tal como manteca de cacao y se dispersa el ingrediente activo de manera homogénea en la mezcla mediante agitación o mezclado similar. La mezcla homogénea derretida se vierte en moldes de tamaño conveniente y se permite que se enfríe para su solidificación.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se intenta convertir, con muy poca anterioridad a su uso, a preparaciones en forma líquida para su administración ya sea oral o parenteral. Tales preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera percutánea. Las composiciones percutáneas pueden ser en forma de crema, loción, aerosol y/o emulsión y se pueden incluir en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio que son convencionales en la materia para estos fines.

De preferencia, el compuesto se administra de manera oral.

De preferencia, la preparación farmacéutica se encuentra en forma de una unidad de dosificación. En tal forma, se subdivide la preparación en unidades de dosis de tamaño adecuado que contienen cantidades adecuadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el objetivo deseado.

La cantidad de la composición activa de la invención de una unidad de dosificación del preparado puede variar, por lo general, o se puede ajustar

entre 1,0 miligramos a 1.000 miligramos, de preferencia entre 1,0 a 500 miligramos, y de manera típica entre 1 a 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación en particular. La dosificación verdadera empleada puede variar de acuerdo con la edad, sexo, peso y severidad de la condición del paciente bajo tratamiento. Tales técnicas son conocidas para los expertos en la materia.

La dosificación verdadera empleada puede variar de acuerdo con las necesidades del paciente y la severidad de la condición tratada. La determinación del régimen adecuado de dosificación para una situación particular se encuentra dentro de los conocimientos de los expertos en la materia. Por conveniencia, se puede dividir la dosificación total diaria y administrarla en porciones durante el día de acuerdo con la prescripción.

Por lo general, se puede administrar la forma de dosificación oral para humanos que contiene los ingredientes activos 1 o 2 veces por día. La cantidad y la frecuencia de la administración serán reguladas a discreción del médico clínico que administra el tratamiento. El régimen de dosificación diaria generalmente recomendado para la administración oral puede variar entre 1,0 miligramos a 1.000 miligramos por día, ya sea en dosis únicas o divididas.

Otro aspecto de la presente invención en un equipo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de las Fórmulas I o II, o una sal, solvato, éster o prodroga de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención es un equipo que comprende una cantidad de al menos un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos una terapia anticancerígena y/o un agente anticancerígeno de los antes mencionados en los que las cantidades de los dos o más ingredientes tienen como resultado los efectos terapéuticos deseados.

Por cápsulas se entiende un envase o contenedor especial hecho de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas o almidones desnaturalizados a fin de retener o contener composiciones compuestas por los ingredientes activos. Las cápsulas de recubrimiento duro se realizan por lo general de una mezcla de un gel de resistencia relativamente alta obtenido de gelatinas de hueso y piel de cerdo. La cápsula en sí puede contener cantidades pequeñas de colorantes, agentes opacantes, elastizantes y preservantes.

Por tableta se entiende una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. Se puede preparar la tableta por compresión de la mezcla o granulación obtenida mediante granulación húmeda, granulación seca o compactación.

Por geles orales se entiende a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz hidrofílica semisólida.

Se entiende por polvos de constitución a las mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y los diluyentes adecuados que se pueden suspender en agua o jugos.

Por diluyente se entiende las sustancias que por lo general ocupan la porción mayor de la composición o la forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sucrosa, manitor y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar entre 10 a 90% en peso de la composición total, de preferencia entre 25 a 75%, de mayor preferencia entre 30 y 60% en peso, y de mayor preferencia aún entre 12 y 60%.

Por desintegrantes se entiende a los materiales agregados a la composición a fin de ayudar a separar (desintegrar) y liberar los medicamentos. Los desintegrantes adecuados incluyen almidones; almidones modificadoa "solubles en agua fría" tales como almidón carboximetílico de sodio; gomas

naturales y sintéticas tales como goma garrofin, goma karaya, goma guar, tragacanto y goma agar; derivados de la celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas cruzadas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonita; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede variar entre 2 a 15% en peso de la composición, de preferencia entre 4 y 10% en peso.

Por aglutinantes se entiende las sustancias que aglutinan o "adhieren" los polvos entre sí y los hacen cohesivos mediante la formación de gránulos y por lo tanto sirven como "adhesivos" en la formulación. Los aglutinantes agregan fuerza cohesiva a la fuerza existente en el diluyente o el agente de carga. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sucrosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calico amonio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; y compuestos inorgánicos tales como silicato de magnesio aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar entre 2 a 20% en peso de la composición, de preferencia entre 3 y 10% en peso, de mayor preferencia entre 3 y 6% en peso.

Por lubricantes se entiende a la sustancia agregada a la forma de dosificación que permite la liberación de las tabletas, gránulos, etc., luego de su compresión, del molde o patrón y reducen la fricción o desgaste de dicha liberación. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de derretimiento; y lubricantes hidrosolubles tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio,

polietilenglicoles y d,1-leucina. Por lo general, los lubricantes se agregan en el último paso con anterioridad a la compresión ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de tabletas. La cantidad de lubricante en la composición puede variar entre 0,2 a 5% en peso de la composición, de preferencia entre 0,5 y 2% en peso, de mayor preferencia entre 0,3 y 1,5% en peso.

Por antiapelmazantes se entiende a los materiales que impiden la sedimentación compacta y mejoran las características de flujo de las granulaciones y, por lo tanto, el flujo es continuo y uniforme. Los antiapelmazantes adecuados incluyen dióxido de silicona y talco. La cantidad de antiapelmazante en la composición puede variar entre 0,1 a 5% en peso de la composición, de preferencia entre 0,5 y 2% en peso.

Por agentes colorantes se entiende los excipientes que proporcionan coloración a la composición o a la forma de dosificación. Tales excipientes pueden incluir colorantes de grado alimenticio y colorantes de grado alimenticio adsorbidos en un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar entre 0,1 y 5% en peso de la composición, de preferencia entre 0,1 y 1%.

Por biodisponibilidad se entiende la tasa y la medida en la cual el ingrediente de la droga activa o la fracción terapéutica se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada en comparación con un estándar o control.

Los métodos convencionales para preparar tabletas son conocidos. Tales 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 obtener otras

formas de administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares también son conocidos.

La invención detallada en el presente se ejemplifica mediante las siguientes preparaciones y ejemplos que no limitan de modo alguno los alcances del presente. Los expertos en la materia podrán presumir vías mecánicas alternativas y estructuras análogas.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

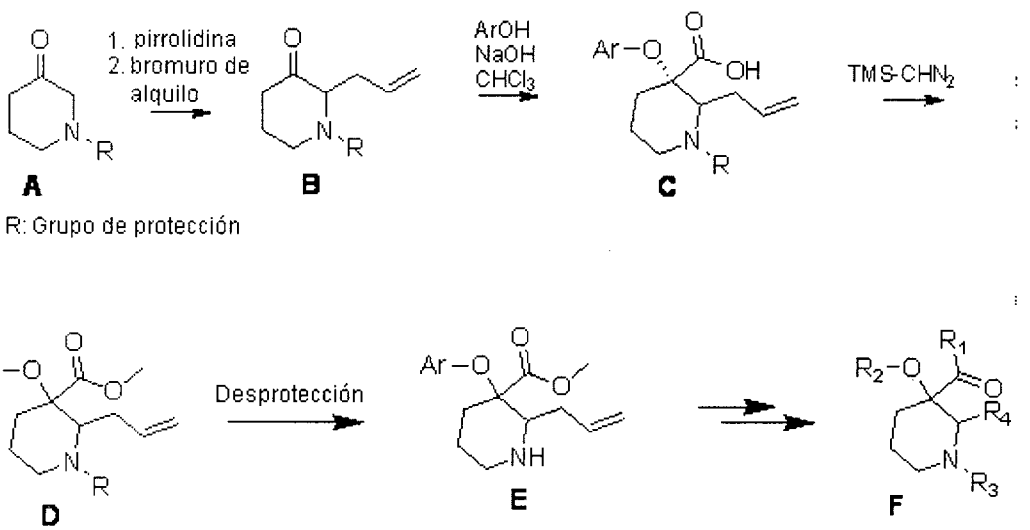
ACN	acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
DAST	Tri-fluoruro de (dietilamin)sulfuro
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCU	diciclohexilurea
DCM	diclorometano
DI	Agua desionizada
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMFDMA	N,N-dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	Dimetil sulfoxida
DTT	ditiotreitol
EDCI	Hidrocloruro de 1-(3-dimetilamin-propil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato etílico
EtOH	etanol

HATU	Hexafluorofostato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
Hex	hexanos
HOBt	1-hidroxilbenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LCMS	Espectrometría de masas por cromatrografía líquida
LDA	Diisopropilamida de litio
mCPBA	Ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
MTT	Bromuro de (3-[4,5-dimetil-tiazol-2-yl]-2,5-difeniltetrazol, azul de tiazolilo)
NMR	Resonancia magnética nuclear
PFP	pentafluorofenol
PMB	p-metoxibencilo
Pyr	piridina
Rb	Matraz de fondo redondo
Rbt	Matraz de fondo redondo
RT	Temperatura ambiente
SEMCl	Cloruro de 2-(trimetilsil)etoxi metilo
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	trietilamina
Tr	Trifenil metano
Trt	Trifenil metano
TrCl	Cloruro de trifenil metano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo

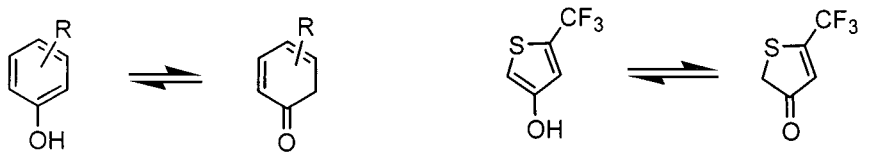
Esquemas sintéticos generales

Esquema 1



Se sometió a la 3-piperidona protegida con N (**A**) a la alquilación a fin de obtener **B**. La reacción subsiguiente de **B** en presencia de los fenoles sustituidos con arilo o heteroarilo, NaOH y cloroformo produjo **C** como mezcla de estereoisómeros. Se realizaron reacciones similares con diversos sustityentes N, que incluyen pero no se limitan a carbamato de N-metilo, N-bencilo y N-Boc. La temperatura de la reacción varió entre 0ºC y 50ºC de acuerdo con la naturaleza de los otros sustituyentes. Referencias a este tipo de transformación incluyen I. Lalezari *y otros*, *J. Med. Chem.* **1989,** *32,* 2352; A. M. Youssef *y otros*, *J. Med. Chem.* **2002,** *45,* 1184; y P. K. Sen *y otros*, *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46,* 8741. **Nota: ArOH** representa el fenol sustituido con arilo o heteroarilo así como también los cetotautómeros correspondientes que pueden existir en condiciones de reacción.

Por ejemplo:



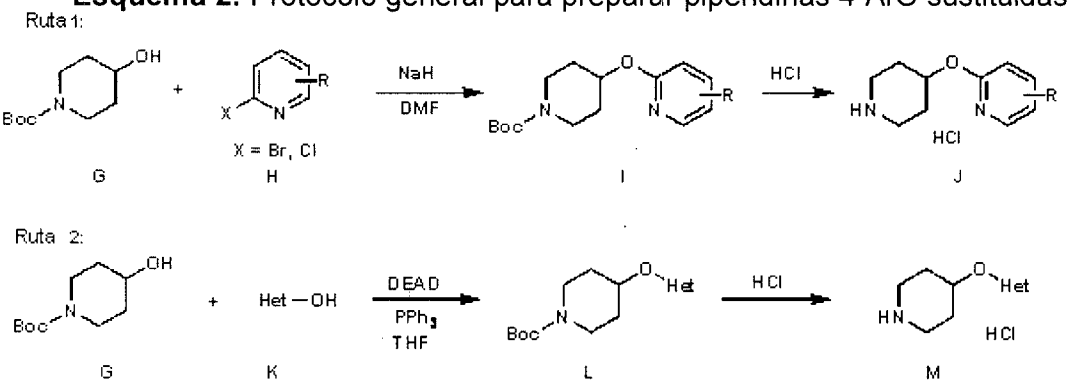
El tratamiento del intermediario **C** con trimetilsilil diazometano dio como resultado el correspondiente éster de metilo **D.** La desprotección del nitrógeno de la piperidina dio como resultado compuestos de tipo **E**, que fueron elaborados de manera subsiguiente sobre el nitrógeno de la piperidina, alqueno y éster de metilo para dar como resultado los productos finales de tipo **F**. También se pueden realizar modificaciones adicionales en los Sustituyentes de la piperidina; incluso la formación de amidas, la hidrólisis del éster y las reacciones de adición a fin de formar enlaces C-N, C-O y C-C.

Los compuestos de la invención se ejemplifican en los siguientes ejemplos, que no limitan en modo alguno los alcances del presente. Los expertos en la materia podrán presumir vías mecánicas alternativas y estructuras análogas dentro de los alcances de la presente invención.

Separación de formas racémicas: Se separaron (resolución) las formas racémicas intermedias y/o los compuestos finales a fin de obtener compuestos enriquecidos ópticamente mediante cromatografía líquida de alta resolución quiral. Dicha separación se pudo realizar en diferentes etapas de la síntesis o con los productos finales. Luego de pruebas en ensayos bioquímicos o biofísicos, el isómero más activo exhibió típicamente el doble de potencia (una mitad de la forma racémica IC_{50} y/o Ki) de la mezcla racémica. Las condiciones representativas de la separación incluyen; Columna quiral en cromatografía

líquida de alta resolución: ChiralPak AD-5cm 20μ; fase móvil: Hexan0/Isopropanol o Hexano/Etanol; Condiciones: 25 ml/min, 25°C. Se ruega ver los siguientes compuestos **27** y **30** a modo de ejemplo. Se determinó la quiralidad del isómero activo mediante cristalografía por rayos x. Los experimentos con resonancia magnética nuclear también corroboraron las asignaciones estereoquímicas.

Esquema 2: Protocolo general para preparar piperidinas 4-ArO sustituidas



Ruta 1:

Se agregó a una solución de 1,0 eq de alcohol **G** en DMF, 1,2 eq de hidruro de sodio. Se agita la solución de la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregan 1,0 eq de halopiridina **H**. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó H_2O para templar la reacción. Luego del trabajo y purificación acuosos estándar se obtuvo el éter deseado **I**.

Se agregó a una solución de 1,0 eq de éter **I** en MeOH, 5 eq de 4M HCl en dioxano. Se agitó la solución de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La remoción de la solución dio como resultado la sal HCl de piperidina **J** deseada.

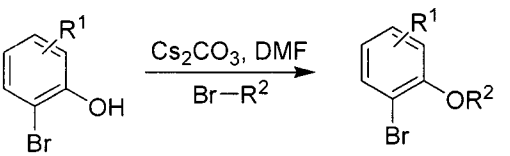
Ruta 2:

A 0°C, se agregó en gotas 1,3 eq de dietil azodicarboxilato a una solución de 1,0 eq de alcohol **G**, 1,0 eq de hidroxil-heterociclilo **K** y 1,3 eq de PPh_3 en THF seco. Se agitó la solución de la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Luego del trabajo acuoso estándar y la purificación mediante cromatografía con gel de sílice se obtuvo el éter deseado **L**.

Se agregó a una solución de 1,0 eq de éter **L** en MeOH, 5 eq de 4M HCl en dioxano. Se agitó la solución de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La remoción de la solución dio como resultado la sal HCl de piperidina **M** deseada.

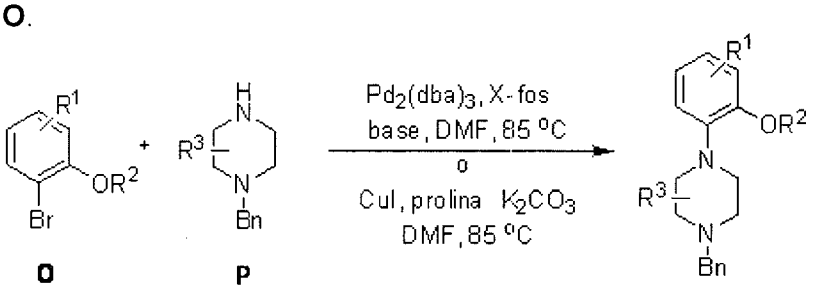
Esquema 2: Protocolo general para prepara N-aril-piperazinas sustituidas

Ruta de aminación del arilo



N **O**

Se agregó a una solución en agitación de **N** (1,0 eq) y Cs_2CO_3 (3,0 eq) en DMF (0,1 M), Br-R^2 (1,1 eq) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiraron las sales mediante filtración, se concentró la mezcla de la reacción *in vacuo*, y se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice para obtener **O**.

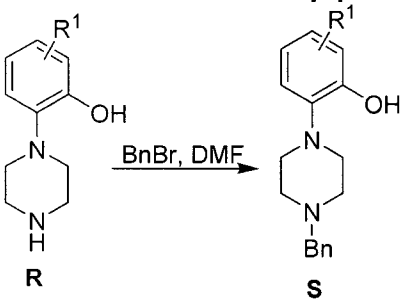


O **P** **Q1**

Método 1: Se agregó a $Pd_2(dba)_3$ (0,05 eq), X-fos (0,25 eq) y una base (típicamente K_3PO_4, Cs_2CO_3, o NaOtBu) (2 eq)) bajo argón, una solución de **O** (1,5 eq) y **P** (1,0 eq) en DMF (0,1 M) y se calentó la mezcla de la reacción a 85°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se la concentró *in vacuo* y se la purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice para obtener **Q1**.

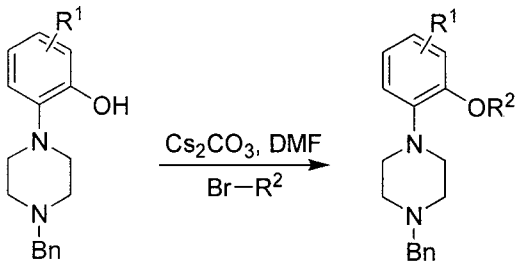
Método 2: Se agregó a CuI (0,10 eq), prolina, (0,40 eq), y K_2CO_3 (2 eq)) bajo argón, una solución de **O** (1,0 eq) y **P** (1,5 eq) en DMF (0,1 M) y se calentó la mezcla de la reacción a 90°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se la concentró *in vacuo* y se la purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice para obtener **Q1**.

Ruta con hidroxilfenilpiperazina



R **S**

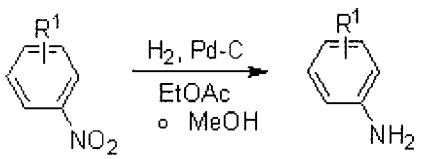
Se agregó a una solución en agitación de **R** (1,0 eq) en DMF (0,1 M), BnBr (1,0 eq) y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla de la reacción *in vacuo* y se la utilizó sin otra purificación posterior.



S **Q2**

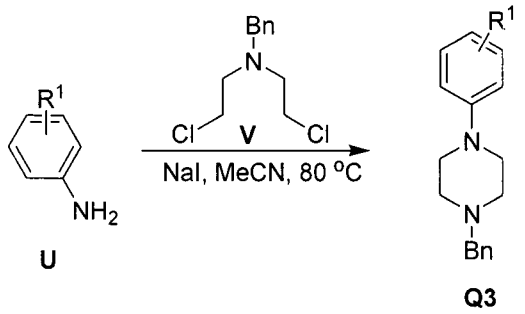
Se agregó a una solución en agitación de **S** (1,0 eq) y Cs_2CO_3 (3,0 eq) en DMF (0,1 M), Br-R^2 (1,1 eq) y se agitó la reacción a temperatura ambiente o se la calentó a 55°C durante 16 horas. Se retiraron las sales mediante filtración, se concentró la mezcla de la reacción *in vacuo* y se la purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice para obtener **Q2**.

Ruta con ciclización de piperazina



T **U**

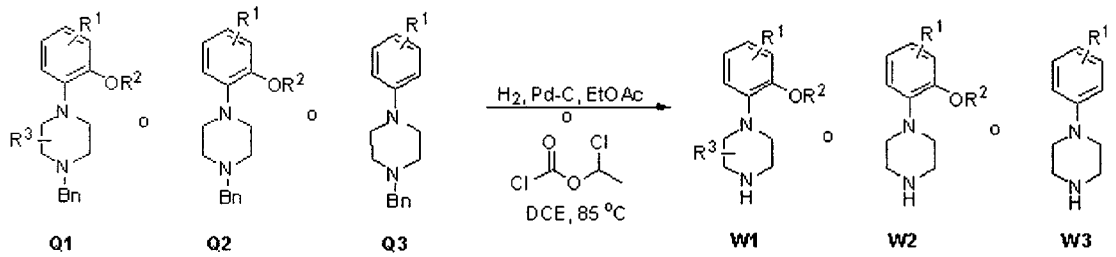
Se agregó a una solución en agitación de **T** (1,0 eq) en acetato de etilo (0.1 M), paladio 5% en carbono (20% en peso), se purgó el recipiente de la reacción con hidrógeno y se agitó bajo hidrógeno a presión de globo de durante 2 h. Se filtró la mezcla de la reacción a través de celite, se la concentró *in vacuo* y se la utilizó sin otra purificación posterior.



U **Q3**

Se agregó a una solución en agitación de **U** (1,0) y **V** (1,1) en acetonitrilo (0,1 M), yoduro de sodio (0,2 eq) y se calentó la mezcla de la reacción a 80°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla *in vacuo* y se la purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice para obtener **Q3**.

Desprotección general de 1-bencil-4-arilpiperazinas



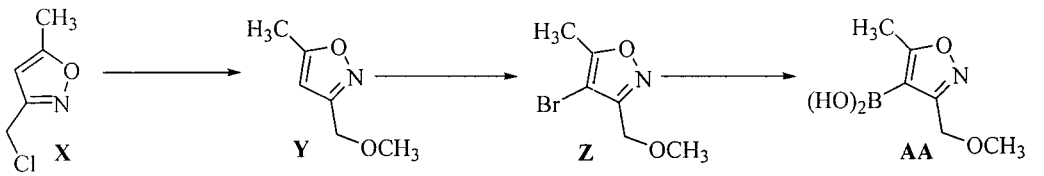
Q1 **Q2** **Q3** **W1** **W2** **W3**

Método 1: Se agregó a una solución en agitación de **Q** (1,0 eq) en acetato de etilo (0,1 M), paladio 5% en carbono (40% en peso), se purgó el recipiente de la reacción con hidrógeno y se lo agitó bajo hidrógeno a presión de globo durante 16 horas. Se filtró la mezcla de la reacción a través de celite y se la concentró *in vacuo* para obtener **W** sin utilizar otra purificación posterior

Método 2: Se agregó a una solución en agitación de **Q** (1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (0,1 M) a temperatura ambiente, 1-cloroetil cloroformato (4 eq) y se calentó la mezcla de la reacción a 85°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla

in vacuo, se redisolvió en etanol (0,1 M) y se la calentó a 85°C durante 1 h. Se concentró la mezcla *in vacuo*, se la diluyó con acetato de etilo, se la lavó con NaOH 10%, se la secó (Na_2SO_4) y se evaporó el solvente a fin de obtener **W** sin otra purificación posterior.

Esquema 3: Preparación de áciro arilborónico de los ejemplos **AA**, **AB**, **AE** y **AF**

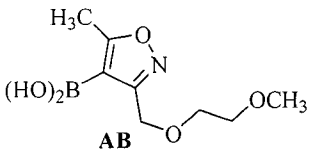


3-Metoximetil-5-metilisoxazol (Y): Se agregó metóxido de sodio (30% en metanol, 7,46 mmol) a 3-clorometil-5-metiisoxazol (491 mg, 3,73 mmol) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de la reacción durante 15 h a temperatura ambiente y luego se la calentó a reflujo durante 3 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, se la diluyó con éter (75 mL) y se la lavó con cloruro acuoso de amonio saturado (15 mL), agua (15 mL) y salmuera (15 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para obtener 362 mg (76% de rendimiento) de 3-metoximetil-5-metil isoxazol en forma de un líquido claro que se utilizó en el paso siguiente sin otra purificación posterior: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,02 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,42 (d, J = 0,6 Hz, 3H).

4-bromo-3-metoximetil-5-metilisoxazol (Z): Se agregó *N*-bromosuccinimida (590 mg, 3,31 mmol) a 3-metoximetil-5-metiisoxazol (351 mg, 2,76 mmol) en DMF (3,5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 60°C durante 15 h y luego se permitión que enfriara hasta

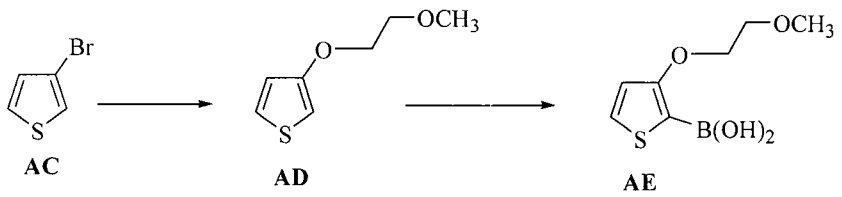
temperatura ambiente. Se agregó éter (50 mL) a la mezcla de la reacción, luego se la lavó con agua (3 × 10 mL), carbonato acuoso de hidrógeno de sodio saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para obtener 526 mg (92% de rendimiento) de 4-bromo-3-metoximetil-5-metilisoxazol en forma de un líquido claro que se utilizó en el paso siguiente sin otra purificación posterior: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,50 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ácido 3-metoximetil-5-metilisoxazol-4-borónico (AA): Se agregó en gotas *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 2.20 mmol) a 4-bromo-3-metoximetil-5-metil isoxazol (412 mg, 2,00 mmol) en THF (8 mL) a -78°C bajo nitrógeno. Luego de agitar a -78°C durante 30 min, se agregó en gotas triisopropilborato (564 mg, 3,00 mmol). Se mantuvo la temperatura a -78°C durante 2 h y luego se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se la agitó durante 15 h. Se virtió la mezcla de la reacción en una mezcla de ácido clorhídrico 1N y agua (1:1, 100 mL) y se la agitó rápidamente durante 1 h. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa mediante éter (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta quedar secas. Se trituró el residuo con hexanos (30 mL) y luego se lo secó en alto vacío para obtener 89 mg (29% de rendimiento) de ácido 3-metoximetil-5-metil isoxazol-4-borónico en forma de un sólido ceroso de color tostado que se llevó de inmediato a la siguiente reacción: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,74 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (s, 2H).



AB

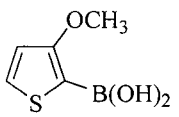
Ácido 3-((2-metoxietoxi)metil)-5-metiisoxazol-4-borónico (AB): Se preparó el ejemplo **AB** de manera similar al ejemplo **AA** comenzando con **X** y la sal de sodio de 2-metoxi etanol.



AC **AD** **AE**

3-(2-metoxietoxi)tiofeno (AD): Se agregó metal sódico (1,05 g, 45,8 mmol) cortado en trozos pequeños a 2-metoxietanol (12 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 75°C hasta la disolución de la totalidad del metal sódico (aproximadamente 45 min). Se agregó 3-bromotiofeno (2,49 g, 15,3 mmol) y bromuro de cobre(1) (0,22g, 1,53 mmol) a la mezcla de la reacción y se incrementó el calor hasta 118°C durante 1,5 h. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se la virtió en una mezcla de salmuera y éter (1:1, 100 mL). La agitación vigorosa dio como resultado una emulsión que se retiró mediante filtración con celite y se lavó la sedimentación del filtro con éter (40 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con éter (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta quedar secas. Se purificó el residuo mediante cromatografía con gel de sílice para obtener 1,83 g de 3-(2-metoxietoxi)tiofeno (76% de rendimiento) en forma de líquido claro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,17 (dd, J = 5,3, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 3, 1,5 Hz, 1H), 4,14–4,08 (m, 2H), 3,77–3,70 (m, 2H), 3,44 (s, 3H).

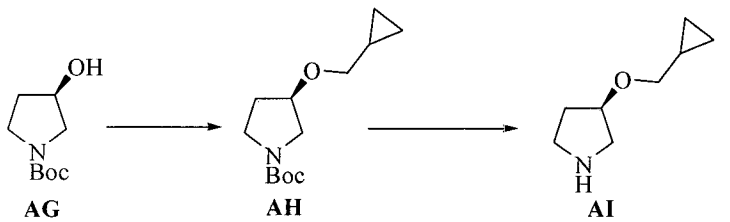
Ácido 3-(2-metoxietoxi)tiofen-2-borónico (AE): Se agregó en gotas n-butil litio (2,5 M en hexanos, 3,95 mmol) a **7** (568 mg, 3,59 mmol) en anhídrido de THF (10 mL) a -78°C. Se agitó la mezcla de la reacción a -78°C durante 30 min, a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h, luego se la volvió a enfriar a -78°C y se agregó triisopropilborato (0,81 g, 4,31 mmol) en gotas. Luego de agitar durante 1 h a -78°C, se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se la agitó durante 4 h. Se virtió la mezcla de la reacción en una mezcla de ácido clorhídrico 1N y éter (1:1, 50 mL) y se la agitó rápidamente durante 0,5 h. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa mediante éter (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta quedar secas. Se trituró el residuo oleoso en una mezcla de éter y hexanos (1:10, 55 ml) luego se lo secó en alto vacío para obtener 170 mg (23% de rendimiento) de ácido 3-(2-metoxietoxi)tiofen-2-borónico en forma de un sólido oleoso marrón que se llevó de inmediato a la siguiente reacción: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,25–4,05 (m, 2H), 3,85–3,65 (m, 2H), 3,55–3,35 (m, 3H).



AF

Ácido 3-metoxitiofen-2-borónico (AF): Se preparó el ejemplo **AF** mediante la metalación del 3-metoxitiofeno disponible de manera commercial tal como se demuestra en el ejemplo **AE**.

Esquema 4 Síntesis del boque de pirrolidina del ejemplo **AI**



(R)-*t*-butil 3-(ciclopropilmetoxi)pirrolidin-1-carboxilato (AH): Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 128 mg, 3,20 mmol) en una porción a la pirrolidina **AG** (500 mg, 2,67 mmol) en DMF anhídrido (4 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se notó la evolución de gas y se agitó la mezcla vigorosamente durante 0,5 h. Se agregó en gotas bromometilciclopropano (721 mg, 5,34 mmol) y se agitó la mezcla durante 60 h. Se templó el exceso de hidruro de sodio mediante la adición de cloruro acuoso de amonio saturado (4 mL) y se virtió la mezcla en agua y éter (1:1, 30 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con éter (3 × 15 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 15 mL) y salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta quedar secas.

Se purificó el residuo mediante cromatografía con gel de sílice para obtener 352 mg de (R)-*t*-butil 3-(ciclopropilmetoxi)pirrolidin-1-carboxilato (**AH**): (76% de rendimiento) en forma de un aceite claro: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,02 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,50–3,20 (m, 4H) 3,24 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10–1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,10–0,90 (m, 1H), 0,51 (dd, J = 7,2, 5,4 Hz, 2H), 0,17 (dd, J = 10,2, 4,8 Hz, 2H).

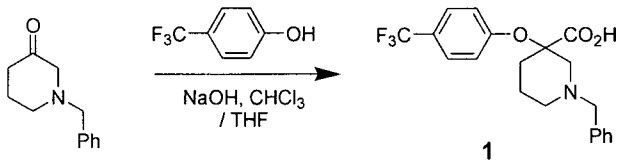
(R)-3-(ciclopropilmetoxi)pirrolidina (AI): Se agregó ácido clorhídrico anhidro (4 M in 1,4-dioxane, 2 mL) a la pirrolidina **AH** (352 mg, 1,46 mmol) en

DCM (2 mL) a temperatura ambiente. Luego de 1 h se evaporó la reacción hasta quedar seca y se retiró el HCl residual mediante suspensión del sólido blanco en cloroformo y evaporación del solvente in vacuo (se repitió 4 veces). Se secó el residuo balnco en vacío para obtener 264 mg de (R)-3-(ciclopropilmetoxi)pirrolidina **AI** (rendimiento cuantitativo): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,98 (s, 1H) 9,66 (s, 1H), 4,24 (s 1H), 3,55–3,20 (m, 4H) 3,28 (dd, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 2,25–1,90 (m, 2H), 1,12–0,95 (m, 1H), 0,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,32–0,11 (m, 2H).

EJEMPLO 1

Compuesto 1:

Ácido 1-bencil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-3-carboxílico



1

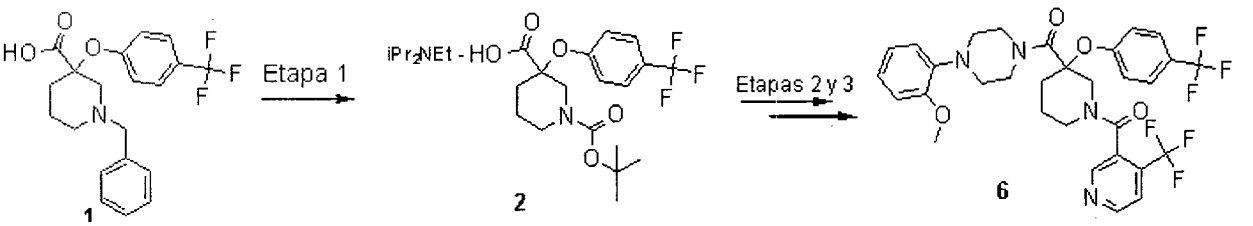
Se suspendió 1-bencil-3-piperidona sal de HCl hidrato (33 g, 0,135 mol) en cloruro de metileno (200 ml), y se agregó trietilamina (21 ml, 0,15 mol) a la suspensión, la cual se agitó durante tres horas. La mezcla resultante se lavó con H_2O (200 ml x 2) y 300 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el cloruro de metileno se eliminó para obtener 1-bencil-3-piperidona.

Se agregó hidróxido de sodio (12,1 g, 0,302 mol) a una solución agitada de 4-hidroxibenzotri-fluoruro (5,5 g, 0,034 mol) en tetrahidrofurano anhidro (165 ml). Al cabo de 3 horas, se añadió 1-bencil-3-piperidona (25,6 g, 0,135 mol) a la mezcla, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó cloroformo anhidro (16,5 ml, 0,21 mol) por goteo. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante una hora, se dejó calentar hasta 40°C durante 2-3 horas, luego se agitó durante toda la

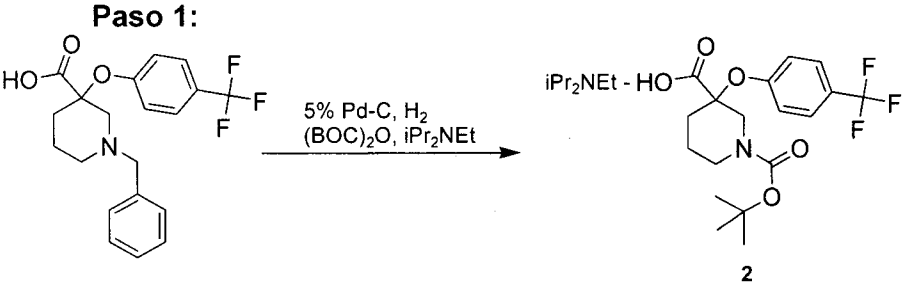
noche a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en agua (150 ml) y se lavó con éter dietílico (150 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6N hasta un pH de 7, se filtró y se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto **1** como el material deseado. ($[M + H]^+$ observado: 380,2).

Compuesto 6:

[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-1-(4-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-metanona



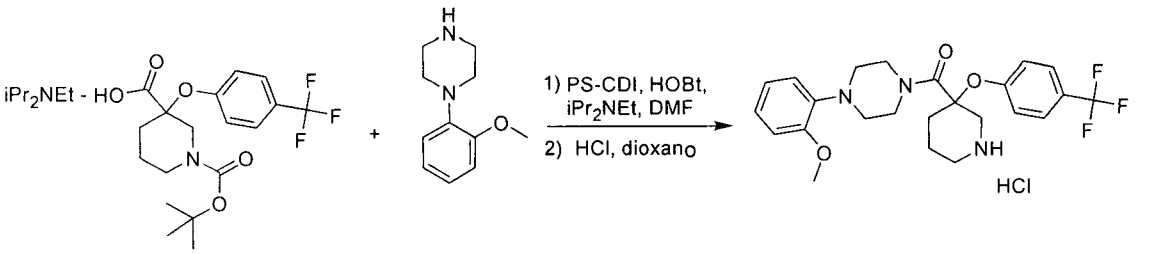
Paso 1:



Al compuesto **1** (1 eq., 18 mmol, 6,9 g) y N,N-diisopropiletilamina (5 eq., 91 mmol, 15,8 ml) completamente disueltos en 25% de etanol/75% de acetato de etilo (400 ml) se agregó una solución de dicarbonato de di-terbutilo (1 eq., 18 mmol, 4,0 g) en acetato de etilo (50 ml), seguida por paladio sobre carbono al 5% (30% en peso, 2,0 g) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se selló con un with a diafragma, se purgó con argón, y se burbujeó gas hidrógeno a través del solvente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo una

atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **2** como sólido blanquecino en forma de la correspondiente sal de diisopropiletilamonio, la cual se usó sin purificación adicional.

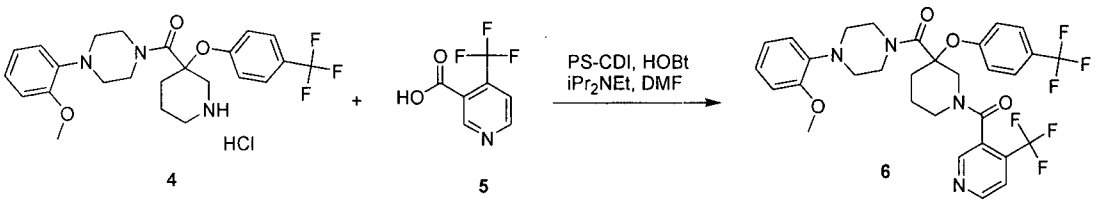
Paso 2:



2 **3** **4**

Al compuesto **2**, el producto del paso 1, (0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,67 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,0 eq., 0,3 mmol, 52 µl) se le agregó 1-hidroxibenzotriazol (1,0 eq., 0,1 mmol, 14 mg), el compuesto **3** (1,5 eq., 0,15 mmol, 29 mg) y resina de carbodiimida unida a poliestireno, carga: 1,3 mmol/g (3,0 eq., 0,3 mmol, 231 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se depuró con resinas de MP-trisamina y MP-isocianato (exceso) en tetrahidrofurano (3 ml) durante 2 horas. Las resinas se eliminaron por filtración y el solvente se eliminó al vacío. La mezcla de reacción en bruto se disolvió en ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a lo cual le siguió la evaporación al vacío. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 3:

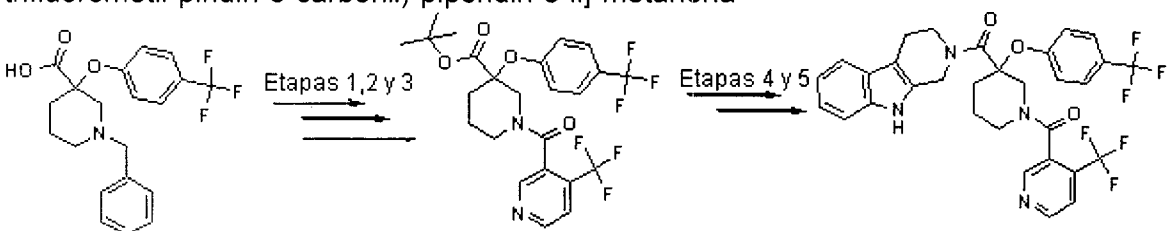


4 5 6

Al compuesto **4**, el producto del paso 2, (1,0 eq., 0,2 mmol, 100 mg), el compuesto **5** (1,5 eq., 0,3 mmol, 58 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (1,0 eq., 0,2 mmol, 27 mg) en N,N-dimetilformamida (6,7 ml) y N,N-diisopropiletilamina (4,0 eq., 0,8 mmol, 140 µl) se agregó resina de carbodiimida unida a poliestireno, carga: 1,3 mmol/g (3,0 eq., 0,6 mmol, 462 mg) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina se eliminó por filtración, el solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC-MS para proporcionar el compuesto buscado **6**, de la preparación 1 como la sal de TFA. El sólido se disolvió en una solución de acetonitrilo/H_2O (1:1, 1,0 ml total) y ácido clorhídrico 1,0N (200 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto buscado de la preparación 1 en forma de la correspondiente sal del ácido clorhídrico ($[M + H]^+$ observado: 637,2).

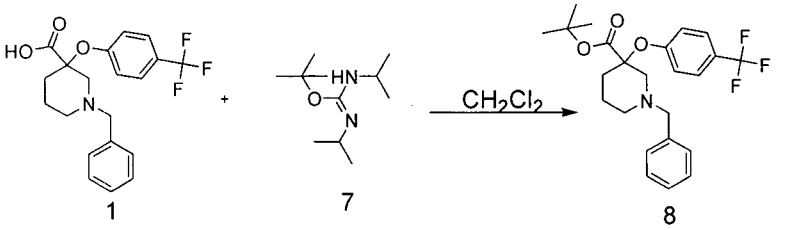
Compuesto 13:

(1,3,4,9-Tetrahidro-b-carbolin-2-il)-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-1-(4-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-metanona



1 10 **13**

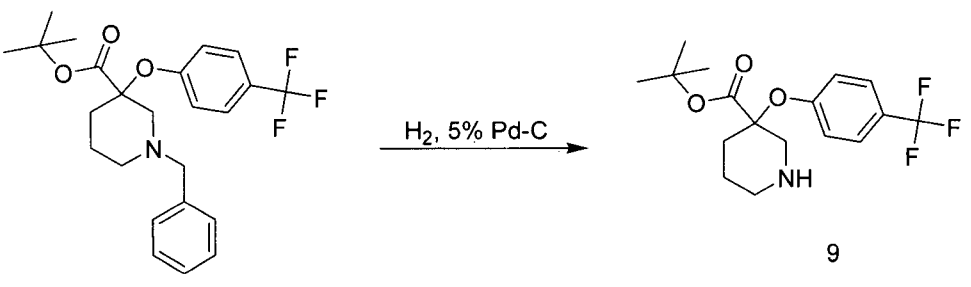
Paso 1:



1 7 8

Al compuesto **1** (1,0 eq., 18 mmol, 7,0 g) suspendido en cloruro de metileno (100 ml) se le agregó el compuesto **7** [referencia: Mathias, L. J. *Synthesis* **1979**, 561-579] (1,35 eq., 25 mmol, 5,0 g) en cloruro de metileno (20 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó hasta el reflujo durante tres horas. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió más compuesto **7** según fuera necesario para lograr la finalización de la reacción con agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. El filtrado F se purificó adicionalmente por cromatografía flash en columna con gel de sílice (100% de CH_2Cl_2) y proporcionó el compuesto **8** en forma de aceite incoloro (5,76 g).

Paso 2:

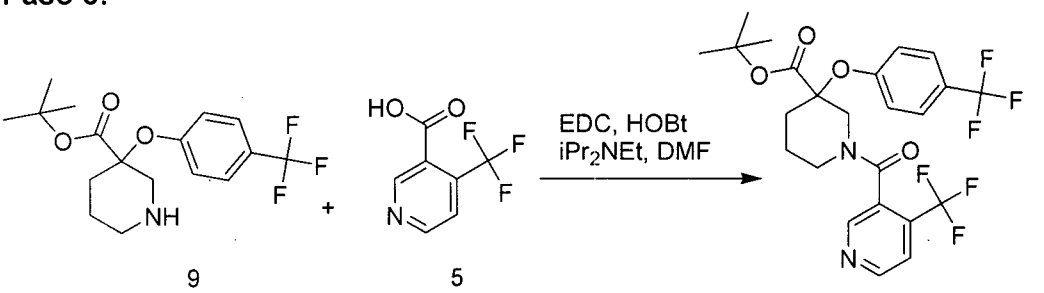


8 9

Al compuesto **8** (1,0 eq., 9,4 mmol, 4,1 g) en acetato de etilo (47 ml) se le agregó paladio sobre carbono al 5%, se purgó el matraz con argón y luego se

purgó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de gas hidrógeno (a presión de globo) durante toda la noche, luego se filtró a través de celite, y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto **9** en forma de aceite marrón, el cual se usó sin purificación adicional.

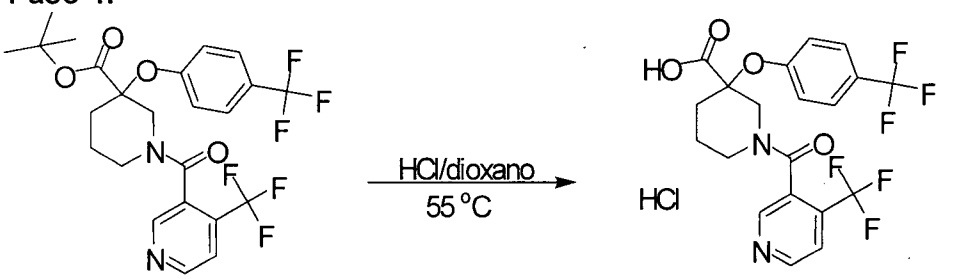
Paso 3:



9 5 10

Al compuesto **9** (1,0 eq., 2,5 mmol, 860 mg), 1-hidroxibenzotriazol (0,5 eq., 1,25 mmol, 168 mg) y el compuesto **5** (1,1 eq., 2,74 mmol, 523 mg) en N,N-dimetilformamida (25 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3 eq., 7,5 mmol, 1,3 ml) se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,3 eq., 3,2 mmol, 621 mg), y la mezcla de reacción se agiró a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía flash en columna con gel de sílice en una solución de cloruro de metileno/acetato de etilo (20:1) y proporcionó el compuesto **10** en forma de aceite marrón claro (988 mg)

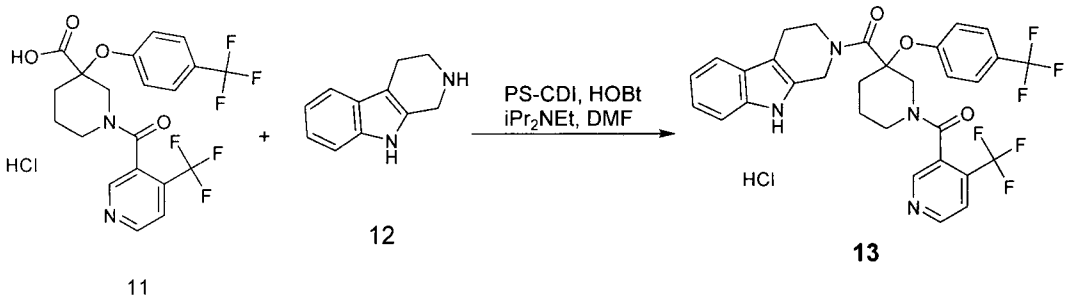
Paso 4:



10 11

Al compuesto **10** (1,0 eq., 1,9 mmol, 987 mg) se le agregó ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 55°C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto **11,** el cual se usó sin purificación adicional.

Paso 5:



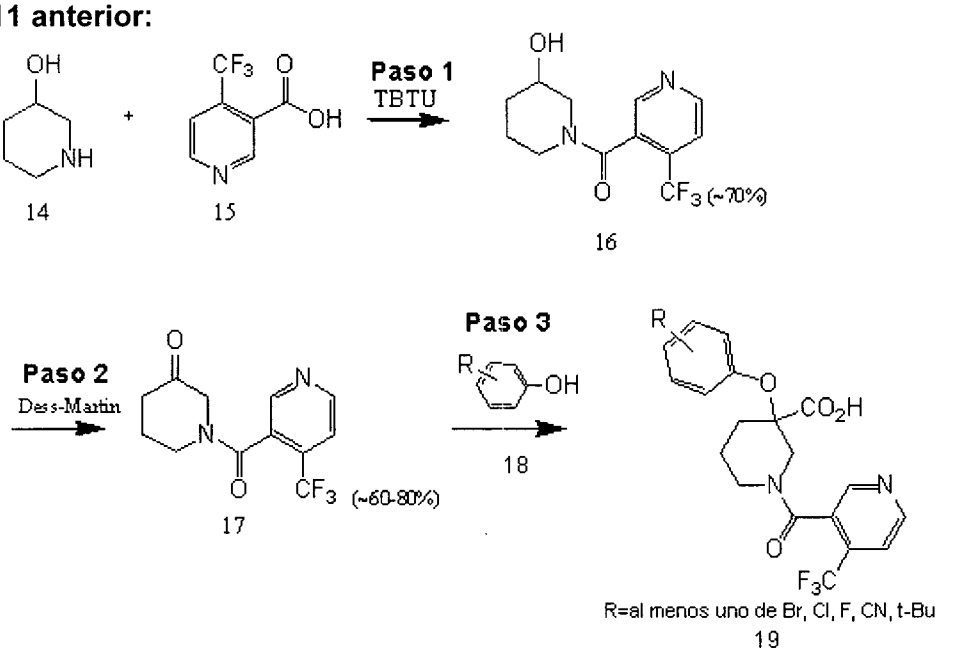
11 12 **13**

A resina de carbodiimida unida a poliestireno, carga: 1,3 mmol/g (3,0 eq., 0,09 mmol, 69 mg) se le agregó el compuesto **11** (1,0 eq., 0,03 mmol, 15 mg), el compuesto **12** (1,3 eq., 0,04 mmol, 7 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (1,0 eq., 0,03 mmol, 4 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,0 eq., 0,15 mmol, 26 µl) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina se eliminó por filtración, el solvente se eliminó al vacío, y el residuo en bruto se purificó por HPLC-MS para proporcionar el compuesto deseado de la preparación 2 como la sal de TFA. El sólido se disolvió en acetonitrilo/H_2O (1:1, 1,0 ml total) y ácido clorhídrico 1,0N (200 µl) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **13** deseado de la preparación 2 en forma de la correspondiente sal del ácido clorhídrico ($[M + H]^+$ observado: 617).

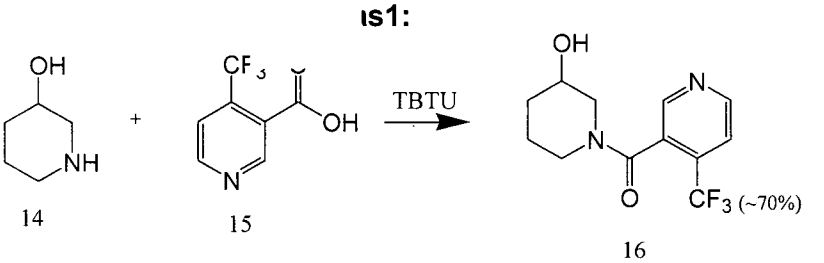
326

EJEMPLO 2

Vía de reacción alternativa para el compuesto 19, que es similar al compuesto 11 anterior:



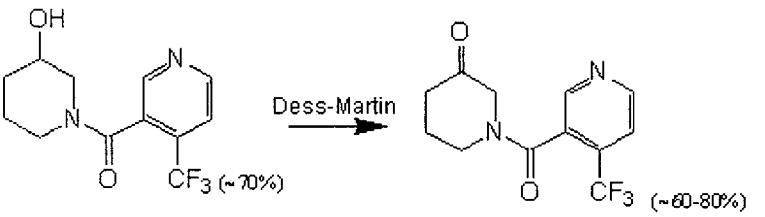
ıs1:



ɔolvió ácido 4-(trifluorometil)nicotínico 15 en 20 ml de dimetil formamida, a lo cual le siguió la adición de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (3,3 mmol, 1,06 g) y trietilamina (TEA) (3,3 mmol, 460 µl). La mezcla se enfrió hasta 0ºC, y luego se agregó 3-hidroxipiperidina 14. La mezcla enfriada se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera sucesivamente. La solución se secó luego sobre sulfato de magnesio. La

eliminación del solvente proporcionó el producto en bruto 16, el cual se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:1) (rendimiento, 0,58 g)

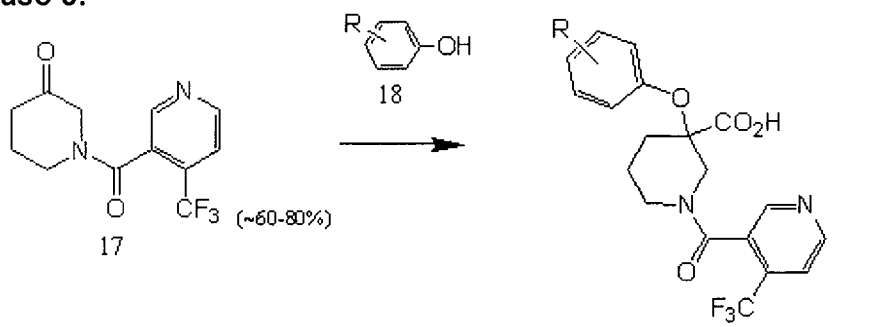
Paso 2:



16 17

Al compuesto **16** (0,58 g) en diclorometano (20 ml) a 0ºC se le agregó periodinano de Dess-Martin lentamente (3 mmol, 1,27 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con 30 ml de diclorometano, a lo cual le siguió la adición de 30 ml de bicarbonato de sodio saturado con agitación. La mezcla se filtró a través de celite y la solución se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto **17** en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice en una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1.

Paso 3:



17

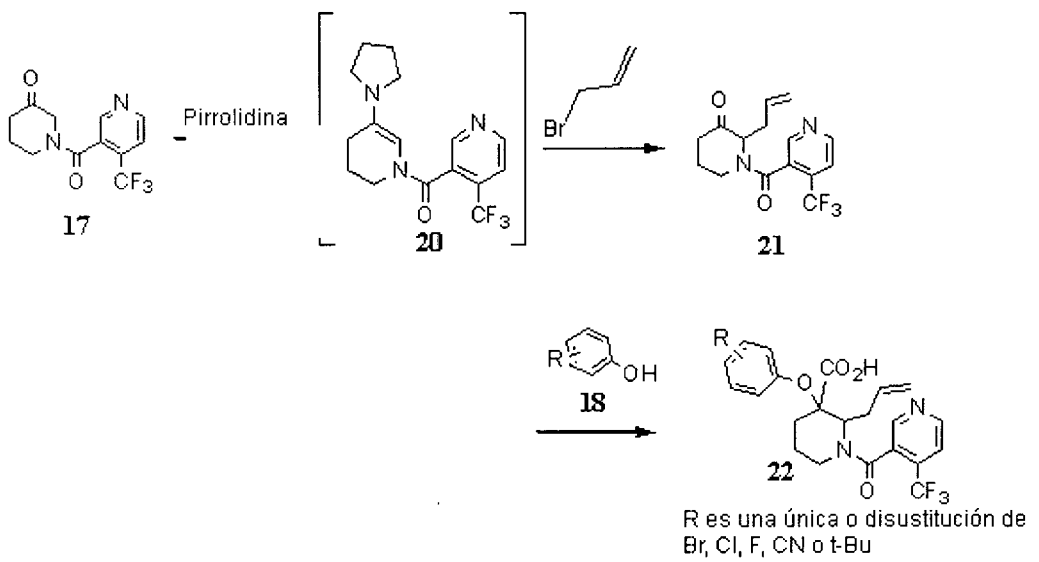
R=al menos uno de Br, Cl, F, CN, t-Bu

19

Se agregó hidróxido de sodio (40 mg, 1 mmol) a una solución agitada de fenol (0,2 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. Al cabo de 0,5 hora, se

añadió el compuesto **17** (0,2 mmol), la mezcla se enfrió hasta 0ºC y se agregó cloroformo anhidro (82 µl, 1 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se mantuvo a 0ºC durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta 40ºC durante 2-3 horas, y la mezcla luego se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el tetrahidrofurano de la mezcla bajo presión reducida, lo cual dejó un residuo. El residuo se suspendió en agua (2 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 3 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6N hasta un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto **19** en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso de formación de amida como se analizó antes.

Modificación del anillo piperidina



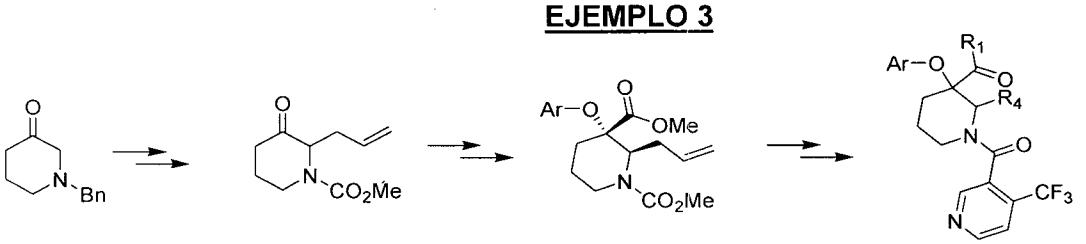
Preparación del compuesto 21:

Al compuesto **17** (1,7 g, 6,25 mmol) en benceno (25 ml) se le agregó pirrolidina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se calentó y se destiló ~15 ml de solvente. A la solución restante se le agregó bromuro de alilo en acetonitrilo (10 ml), y la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se suspendió en 30 ml de solución diluida de bicarbonato de sodio y se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. La evaporación del solvente proporcionó el compuesto **21** en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1:2) (rendimiento, 800 mg, ~40%).

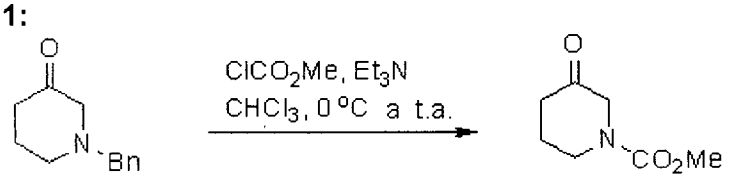
Procedimiento General Para La Preparación Del Compuesto 22 Deseado

Procedimiento similar al descrito anteriormente en la vía alternativa para el compuesto **19**, donde se agregó el compuesto **18** al compuesto **17**.

EJEMPLO 3



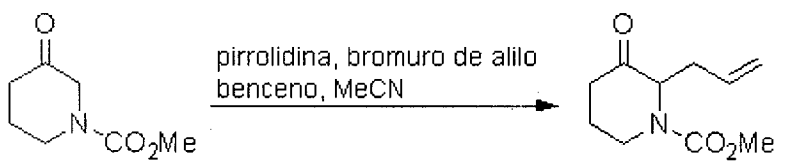
Paso 1:



23

A 1-bencil-3-piperidona sal de HCl hidrato (1 eq., 0,111 mol, 25 g) completamente disuelta en cloroformo (100 ml) y trietilamina (1,1 eq., 0,122 mol, 17 ml) se le agregó cloroformiato de metilo (1,1 eq., 0,122 mol, 9,4 ml) por goteo a 0ºC. Cuando la adición por goteo hubo finalizado, se añadió más cloroformiato de metilo (0,7 eq., 0,078 mol, 6 ml), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Los elementos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se tomó en HCl 1N (100 ml) y se lavó con hexanos (3 x 70 ml). La capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 100 ml), las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **23** en forma de aceite anaranjado (10 g), el cual se usó sin purificación adicional. Nota: Si la capa acuosa retiene algo de producto, se puede extraer por completo usando alcohol isopropílico al 10% en cloroformo.

Paso 2:

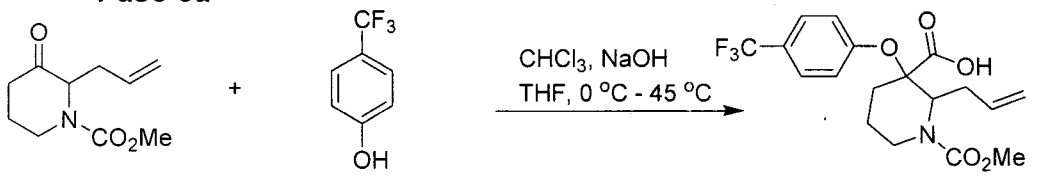


23 **24**

Al compuesto **23** (75,1 mmol, 11,8 g) en benceno (170 ml) se le agregó pirrolidina (1,2 eq., 90,1 mmol, 7,5 ml) bajo Ar, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. El matraz de reacción se adosó luego a una trampa de Dean-Stark y se calentó hasta el reflujo para eliminar ~1,3 ml de agua y ~85 ml de benceno. Cuando se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se añadió una solución de bromuro de alilo (1,3 eq., 97,6 mmol, 8,4 ml) en acetonitrilo (70 ml), y la mezcla se agitó a 70ºC durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se suspendió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio diluída (~5%) (75 ml) y se agitó durante 1 hora a

80°C. Cuando se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash con gel de sílice (3:1 hexanos/acetato de etilo, visualizada con mancha de PMA) proporcionó el compuesto **24** en forma de aceite marrón claro (10,1 g).

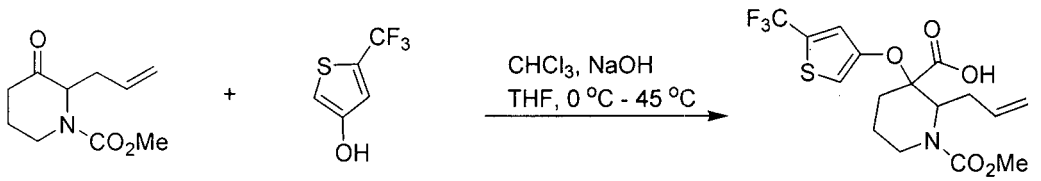
Paso 3a



24 **25**

Se agregó NaOH seco (5 eq., 0,2 mol, 8 g) bajo Ar a 4-trifluorometilfenol (1 eq., 40 mmol, 6,5 g) en THF extra seco (80 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución del compuesto **24** (1,25 eq., 50 mmol, 10 g) en THF extra seco (20 ml) con agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0°C, y se añadió cloroformo extra seco (4,5 eq., 0,18 mol, 15 ml) por goteo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó hasta 45°C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en 200 ml de NaOH 3N y se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml). El pH se ajustó a pH 1 con HCl concentrado y después la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante **25** se usó sin purificación adicional.

Paso 3b

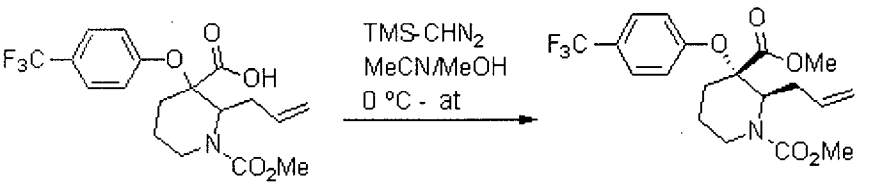


24 **24a** **26**

El compuesto **26** se preparó a partir del compuesto **24** usando un protocolo similar al descrito en el Paso 3a.

A NaOH seco (5 eq., 14,6 mmol, 0,58 g) en THF extra seco (6 ml) bajo Ar se le agregó 5-trifluorometiltiofen-3-ol (**24a**, 1,25 eq., 3,65 mmol, 0,61 g) en THF extra seco (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se enfrió hasta 0°C, y se añadió una solución del compuesto **24** (1,0 eq., 2,92 mmol, 0,58 g) en THF extra seco (2 ml) con agitación durante 20 minutos. Se agregó cloroformo extra seco (4,5 eq., 13,12 mmol, 1,1 ml) por goteo mediante un embudo para adición durante ~30 minutos y se agitó durante otras 2,5 horas a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó hasta 45°C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en ~20 ml de NaOH 3N y se lavó con éter dietílico (2 x 30 ml). El pH se ajustó a pH 1 con HCl concentrado y luego la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante **26** se usó sin purificación adicional.

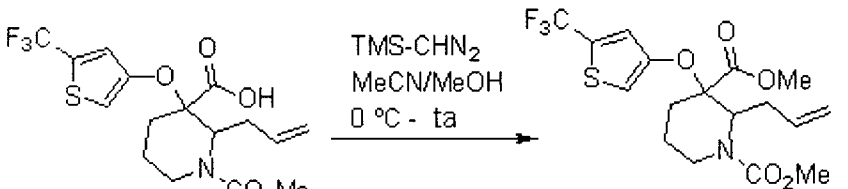
Paso 4a



25 **27**

Al compuesto **25** (en bruto, 1,0 eq., 11,6 mmol, 4,5 g) en 1:1 acetonitrilo y metanol (58 ml) a 0°C se le agregó una solución de diazometano de trimetilsililo (5 eq., 58 mmol, 29 ml), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice (5:1 → 3:1 hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **27** como mezcla racémica de enantiómeros en forma de aceite amarillo pálido (~2,0 g). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral para proporcionar el enantiómero activo (mostrado) del compuesto **27** (pico que eluyó más tarde, 540 mg). **HPLC quiral:** Columna: ChiralPak AD-5 cm 20µ, fase móvil: 90/10 hexano/alcohol isopropílico; condiciones: 40 ml/min, 25°C.

Paso 4b

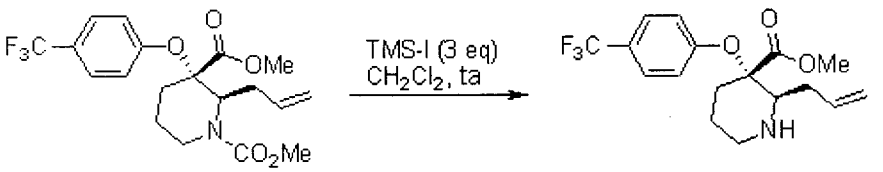


26 **28**

El compuesto **28** (mezcla de estereoisómeros) se preparó a partir del compuesto **26** usando un protocolo similar al descrito en el Paso 4a

Al compuesto **26** (en bruto, 1,0 eq., ~1,69 mmol, ~0,7 g) en 1:1 acetonitrilo y metanol (8 ml) a 0ºC se le agregó una solución de diazometano de trimetilsililo (4 eq., 6,78 mmol, 3,4 ml), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice (5:1 a 3:1 hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **28** como mezcla racémica de enantiómeros en forma de aceite amarillo pálido (0,6 g).

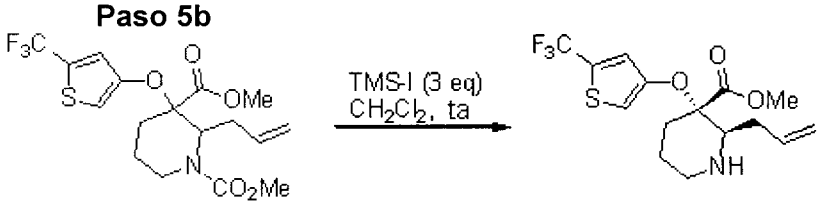
Paso 5a



27 **29**

Al compuesto **27** (1,0 eq., 0,287 mmol, 115 mg) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) a temperatura ambiente se agregó una solución de iodotrimetilsilano (3 eq., 0,86 mmol, 122 ul) en CH_2Cl_2 (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo en bruto se usó directamente en el siguiente paso de reacción.

Paso 5b

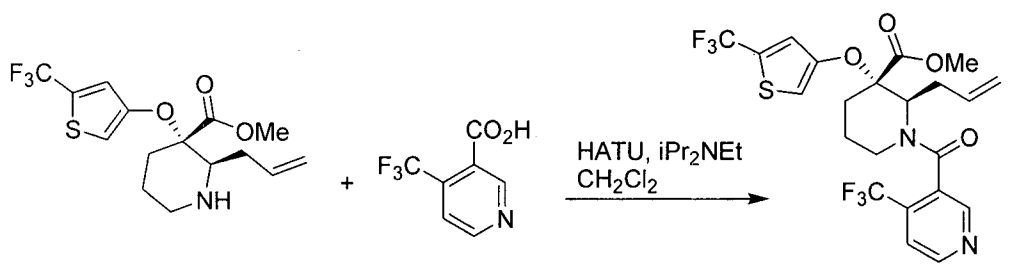


28 **30**

El compuesto **30** (isómero activo) se preparó a partir del compuesto **28** usando un protocolo similar al descrito en el Paso 5a, seguido por separación por HPLC quiral.

Al compuesto **28** (1,0 eq., 1,24 mmol, 0,5 g) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml) a temperatura ambiente se le agregó iodotrimetilsilano (3 eq., 3,7 mmol, 0,52 ml) por goteo (30 segundos), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (20 ml) y NaOH 1N (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto racémico **30** (0,44 g). El material racémico se separó luego por HPLC quiral para proporcionar el enantiómero activo (mostrado) del compuesto **30** como el pico que diluyó más temprano (~0,2 g). Nota: La quiralidad del isómero activo se determinó por cristalografía de rayos X. **HPLC quiral:** Columna: ChiralPak AD-5cm 20μ; Fase móvil: 90/10 hexano/alcohol isopropílico; condiciones: 25 ml/min, 25°C.

Paso 6:



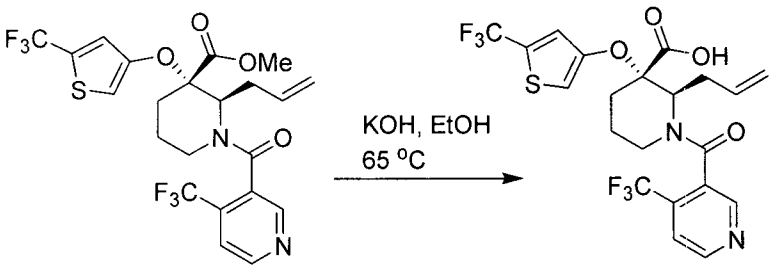
30 **31**

A una solución en agitación del compuesto **30** (1,0 eq., 1,97 mmol, 0,68 g) y ácido 4-trifluorometilnicotínico (1,2 eq., 2,35 mmol, 0,45 g) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se le agregó HATU (1,2 eq., 2,35 mmol, 0,9 g) seguido por

336

diisopropiletilamina (5 eq., 9,8 mmol, 1,7 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambientey luego se calentó hasta 45°C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice (1:1 hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto **31** en forma de aceite anaranjado (R*f* = 0,4, 0,9 g).

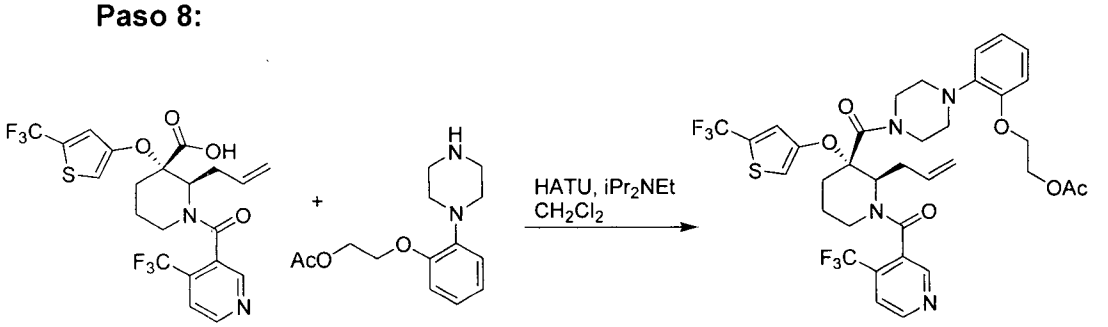
Paso 7:



31 **32**

A una solución en agitación del compuesto **31** (1,0 eq., 1,03 mmol, 0,54 g) en etanol (10 ml) se le agregaron pellets de KOH (5 eq., 5,15 mmol, 0,29 g), y la mezcla se calentó hasta 65°C durante 2,5 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo en bruto se disolvió en agua (10 ml), la cual se acidificó hasta un pH de 5 con HCl 6N, luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **32** en forma de sólido rojo pálido (0,50 g).

Paso 8:

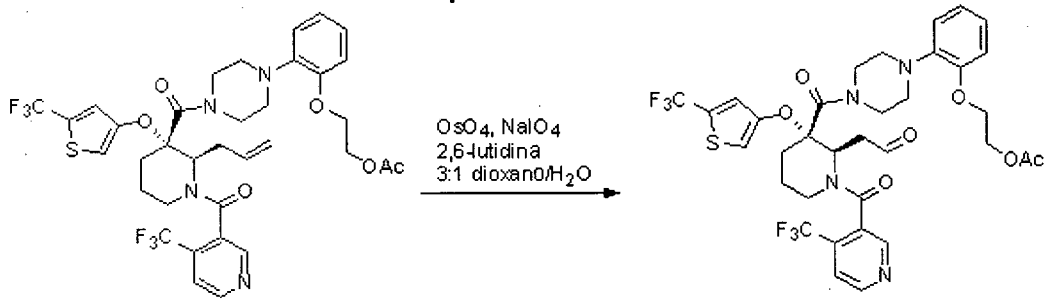


32 **33** **34**

A una solución en agitación del compuesto **32** (1,0 eq., 0,99 mmol, 0,5 g) y el compuesto **33** (1,2 eq., 1,18 mmol, 0,23 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se le agregó HATU (1,2 eq., 1,18 mmol, 0,45 g) seguido por diisopropiletilamina (5 eq., 4,93 mmol, 0,85 ml). La reacción se calentó hasta 45°C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice (1:1 hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto **34** (R*f* = 0,4, 2,96 g).

Nota: Se usaron diversas aminas para reacciones de amidación similares.

Paso 9: Oxidación de alqueno

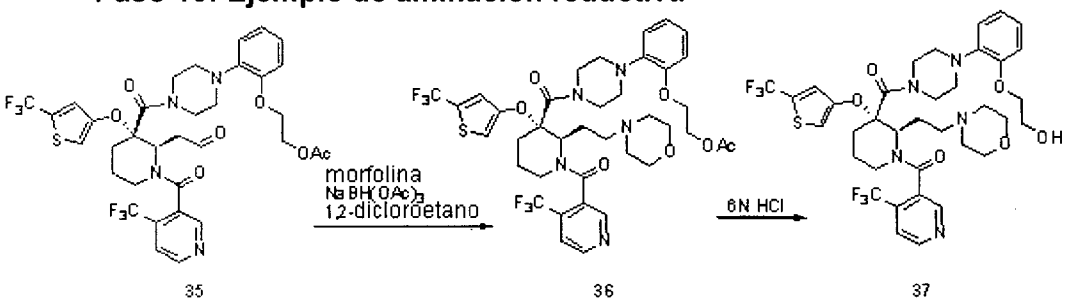


34 **35**

A una solución en agitación del compuesto **34** (1,0 eq., 0,93 mmol, 0,7 g) en 3:1 dioxano/agua (10 ml) se le agregó 2,6-lutidina (2 eq., 1,85 mmol, 0,2 ml), solución de tetraóxido de osmio (0,1 eq., 0,09 mmol, 1,17 ml) y luego $NaIO_4$ (5 eq., 4,65 mmol, 1,0 g). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). El material en bruto se usó sin purificación adicional.

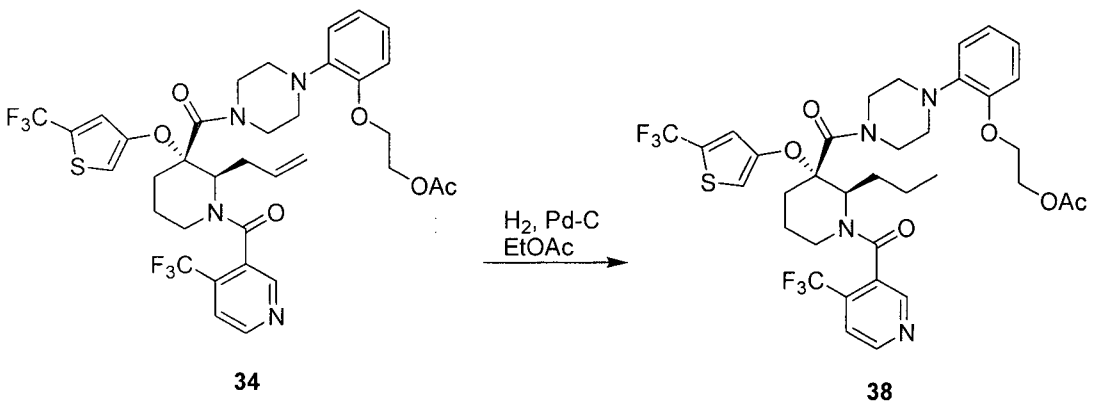
Alternativamente, también se puede usar un procedimiento basado en ozonólisis, aunque los rendimientos por lo general fueron inferiores.

Paso 10: Ejemplo de aminación reductiva

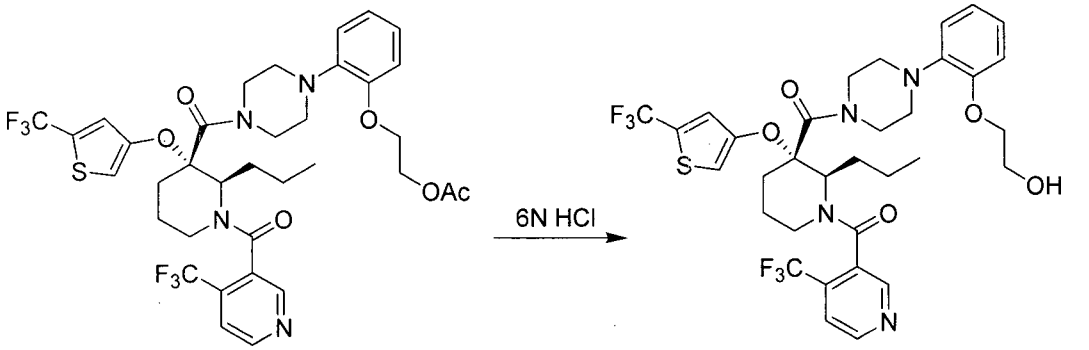


A una solución en agitación del compuesto **35** (1,0 eq., 0,026 mmol, 20 mg) y morfolina (5 eq., 0,132 mmol, 11,5 mg) en 1,2-dicloroetano (1,3 ml) se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (5 eq., 0,132 mmol, 28 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se trató con HCl 6N a 55°C durante 1 hora para convertir el -OAc en –OH y/o se purificó por HPLC-MS.

Paso 11: Ejemplo de vía para obtener arilpiperazin-alquilaminas

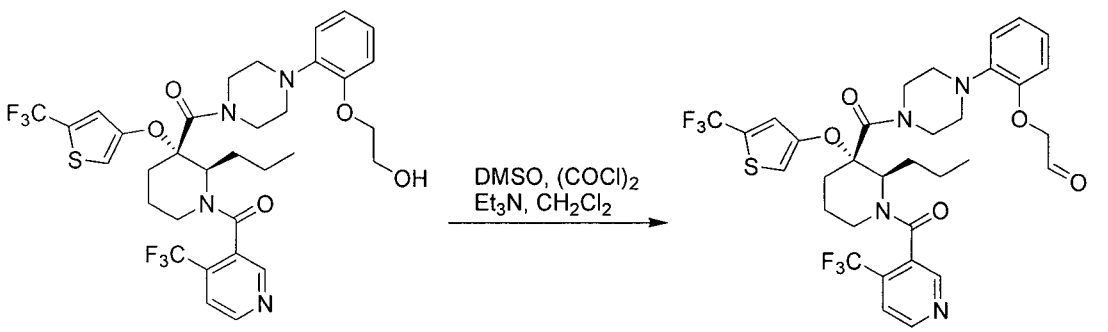


A una solución en agitación del compuesto **34** (1,0 eq., 0,321 mmol, 240 mg) en EtOAc (3 ml) se le agregó Pd-C (10% en peso, 24 mg), y la mezcla de reacción se purgó con H_2. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **38** (210 mg), el cual se usó sin purificación adicional.



38 **39**

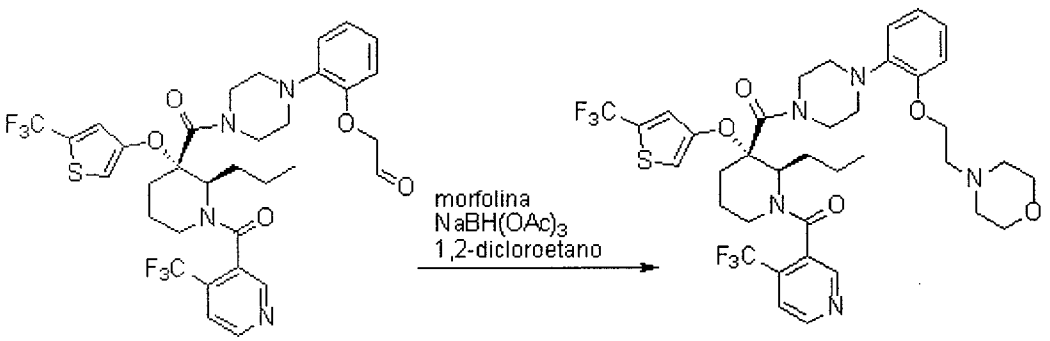
Una solución en agitación del compuesto **38** (1,0 eq., 0,159 mmol, 120 mg) en HCl 6N (2 ml) se calentó hasta 90°C durante 1 hora y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **39** en bruto. Al residuo en CH_2Cl_2 (10 ml) se le agregó K_2CO_3 sólido (~50 mg), y la mezcla se sonicó durante 5 minutos. Las sales se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **39** enforma de aceite amarillo pálido (108 mg). ($[M + H]^+$ observado: 715,28)



39 **40**

A una solución en agitación de $(COCl)_2$ (2 eq., 0,302 mmol, 26 ul) en CH_2Cl_2 (3 ml) a –78°C se le agregó DMSO (4 eq., 0,6 mmol, 43 ul) por goteo (~30 segundos), y la solución se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió una solución del compuesto **39** (1 eq., 0,15 mmol, 108 mg) en CH_2Cl_2 (3 ml) por goteo

(1 minuto), seguida por agitación a –78ºC durante 30 minutos. Después se añadió Et_3N (4 eq., 0,60 mmol, 84 ul), la mezcla de reacción se calentó hasta 0ºC y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional.

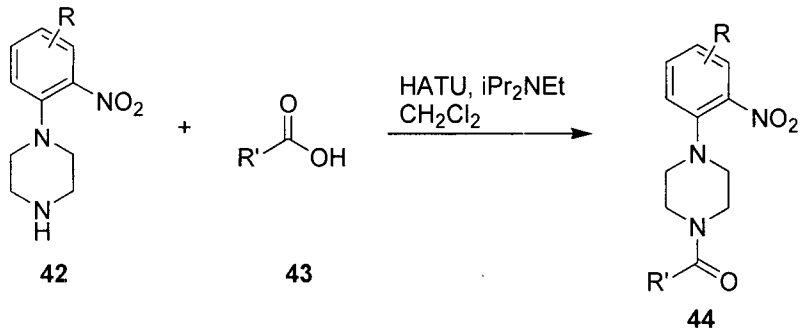


40 **41**

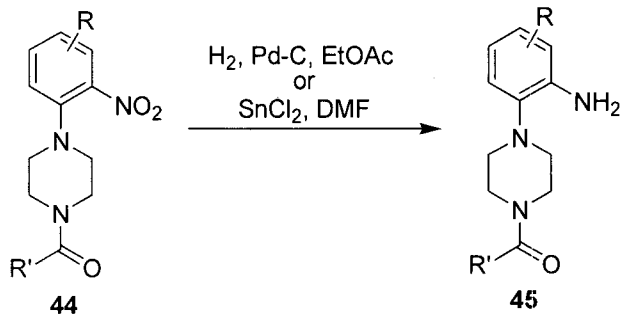
A una solución en agitación del compuesto **40** (1,0 eq., 0,014 mmol, 10 mg) y morfolina (4 eq., 0,056 mmol, 5 mg) en 1,2-dicloroetano/ácido acético (1 ml/1 gota) se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (4 eq., 0,056 mmol, 12 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC-MS para proporcionar el compuesto **41** ($[M + H]^+$ observado: 784,46).

EJEMPLO 4

Esquema general para preparar compuestos deseados relacionados con *orto*-N-acil arilpiperazina



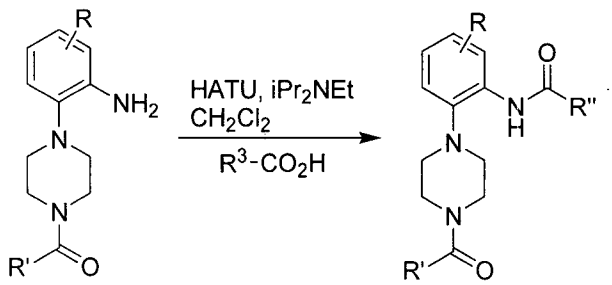
A una solución en agitación del compuesto **42** (1,2) y el compuesto **43** (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,1 M) y iPr_2NEt (5 eq.) se le agregó HATU, y la mezcla de reacción se agitó durante 2-16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash con gel de sílice para proporcionar el compuesto **44**.



Método 1: A una solución en agitación del compuesto **44** (1,0 eq.) en acetato de etilo (0,1 M) se le agregó paladio sobre carbono al 5% (20% en peso), el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó bajo presión de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **45,** el cual se usó sin purificación adicional.

Método 2: A una solución en agitación del compuesto **44** (1,0 eq.) en DMF (0,1 M) se le agregó cloruro de estaño (II) (2 eq.), y la mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice para proporcionar el compuesto **45**.

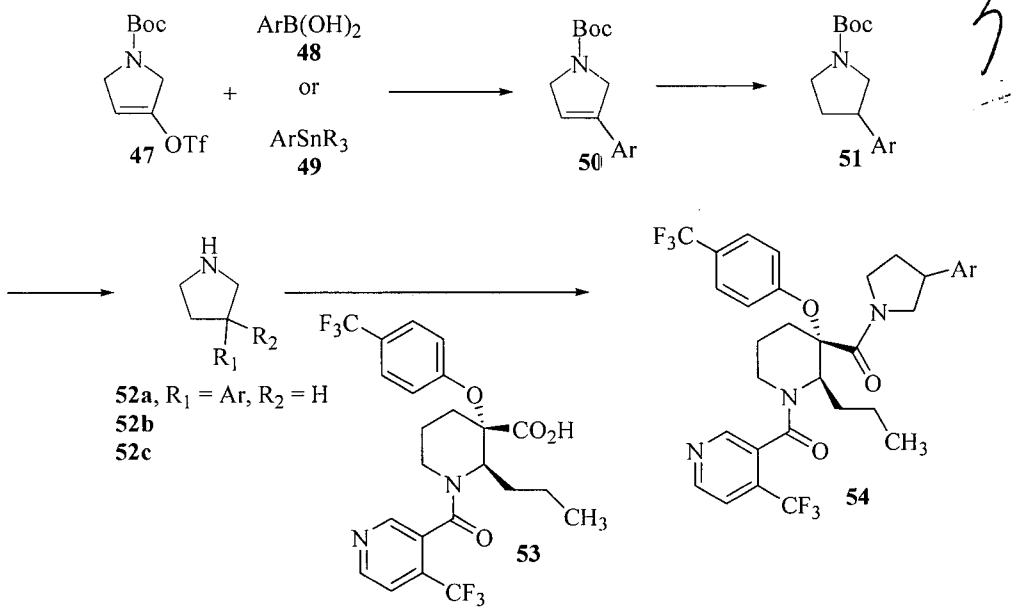


45 **46**

A una solución en agitación del compuesto **45** (1,0) y R''-CO_2H (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,1 M) y iPr_2NEt (5 eq.) se le agregó HATU, y la mezcla de reacción se agitó durante 2-16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash con gel de sílice o HPLC-MS para proporcionar el compuesto **46**.

EJEMPLO 5

Procedimientos generales para la preparación del Ejemplo 54



1) Acoplamiento de Suzuki para la preparación de 3-arildihidropirrol (50):

Un tubo de pyrex o un matraz de fondo redonde cargado con K_3PO_4 en polvo (2,5 equiv.) y $PdCl_2(dppf)$ (0,05 equiv.) se evacuó y luego se volvió a llenar con nitrógeno (se repitió dos veces). Se añadió una solución que contenía el triflato **47** (1,0 eq.) y ácido borónico disponible en el comercio o sintetizado (o éster) **48** (1,05 eq.) en 1,4-dioxano acuoso al 5% (3 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 55°C hasta que estuvo completa. La reacción se siguió por TLC y los tiempos de finalización fueron generalmente de 1-24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (5 ml) y luego se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por Combi-flash o cromatografía flash (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 3-arildihidropirrol **50**.

2) Acoplamiento de Stille para la preparación de 3-arildihidropirrol (50):

Un tubo de pyrex o un matraz de fondo redondo cargado con KF (3,0 eq.), $PdCl_2$(dppf) (0,10 eq.) y triflato **47** (1,0 eq.) se evacuó y luego se volvió a llenar con nitrógeno (se repitió dos veces). Se añadió 1,4-dioxano (4 ml), seguido por estanano **49** (2,0 eq.), y la mezcla resultante se calentó a 85ºC hasta que se hubo completado. La reacción se siguió por TLC y los tiempos de finalización por lo general fueron de 3-18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (5 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por Combi-flash o cromatografía flash (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo) para obtener 3-arildihidropirrol **50**.

Procedimiento general para la hidrogenación del compuesto 50 a 3-arilpirolidina (51):

El compuesto **50** se tomó en solvente, por lo general metanol o una mezcla de metanol y ácido acético (2:1), y luego se roció con nitrógeno. Luego, bajo un lecho de nitrógeno, el catalizador elegido entre Pd/C al 5%, Pd/C al 10% o PtO_2 se agregó en una porción. La atmósfera sobre la reacción se evacuó y luego se volvió a llenar con hidrógeno (se repitió 3 veces). Esto se pudo lograr con un globo de hidrógeno o a 50 psi en un agitador Parr. Cuando la reacción se hubo completado, el catalizador se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para obtener la 3-arilpirolidina **51,** la cual se siguió utilizando sin purificación adicional o, si era necesario, purificada por Combi-flash o cromatografía flash (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo).

Procedimiento general para la desprotección del compuesto 51 a pirrolidina (52):

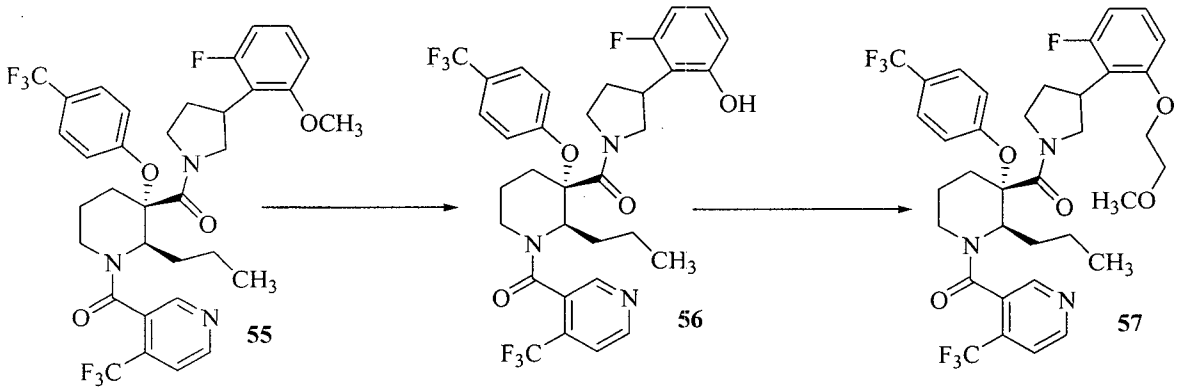
Una solución del compuesto **51 e**n DCM (0,5 ml) se enfrió hasta 0°C y se agregó una mezcla de TFA/DCM (1:1, 1,0 ml) o HCl 4M en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 a 60 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM o tolueno (5 ml), y el solvente se eliminó al vacío (se repitió 2-3 veces) para obtener la pirrolidina **52,** la cual se siguió utilizando sin purificación adicional.

Procedimiento general para el acoplamiento del ácido 53 a la pirrolidina 52, lo cual proporicona el ejemplo 54:

Se agregó 4-metilmorfolina (5,0 eq.) al ácido carboxílico **53** (1,0 eq.), HATU (1,2 eq.) y ya sea 3-arilpirrolidina **52a,** un bloque de construcción de pirrolidina disponible en el comercio **52b** o un bloque de construcción de pirrolidina sintetizada **52c** (1,0–2,0 eq.) y en DMF (0,4–0,6 ml). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo N_2. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el solvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa C18 y se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo (1:1, 2 ml) y HCl 2N (0,2 ml) para obtener el compuesto **54.**

346

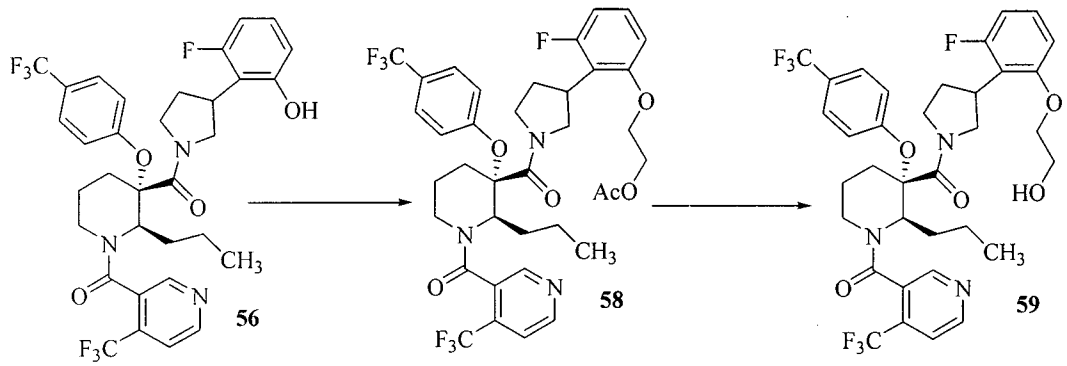
Modificación del Ejemplo 55



Preparación del compuesto 56: Se agregó tioetóxido de sodio (165 mg, 1,96 mmol) en una porción al compuesto **55** (134 mg, 0,20 mmol) en DMF (4,0 ml), y la suspensión resultante se calentó a reflujo. Al cabo de 3,5 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió más tioetóxido de sodio (99 mg, 1,18 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo nuevamente. Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa C18 y se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo (1:1, 2,0 ml) y HCl 2N (0,2 ml) para obtener 48 mg (37% de rendimiento) del compuesto **56** como sólido blanquecino: MS (ESI) *m/z* 668 $[C_{33}H_{32}F_7N_3O_4 + H]^+$.

Preparación del compuesto 57: A una suspensión del compuesto **56** (16 mg, 0,024 mmol) y Cs_2CO_3 (12 mg, 0,037 mmol) en DMF (0,4 ml) se le agregó 2-bromoetil metiléter. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se

extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa C18 y se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo (1:1, 2,0 ml) y HCl 2N (0,2 ml) para proporcionar 8 mg (47% de rendimiento) del compuesto **57** en forma de sólido blanco.



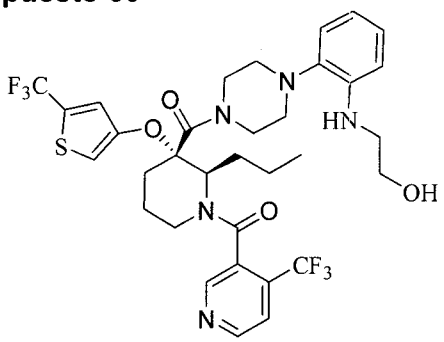
Preparación del compuesto 58: A una suspensión del compuesto **56** (48 mg, 0,072 mmol) y Cs_2CO_3 (35 mg, 0,107 mmol) en DMF (1,0 ml) se le agregó 2-bromoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Al cabo de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa C18 y se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo (1:1, 2,0 ml) y HCl 2N (0,2 ml) para proporcionar 32 mg (59% de rendimiento) del compuesto **58** en forma de sólido blanco: MS (ESI) *m/z* 754 $[C_{37}H_{38}F_7N_3O_6 + H]^+$.

Preparación del compuesto 59:

El compuesto **59** se preparó a partir del compuesto **58** de manera similar a la descrita en el **EJEMPLO 3**, donde el compuesto **39** se elaboró a partir del compuesto **38.**

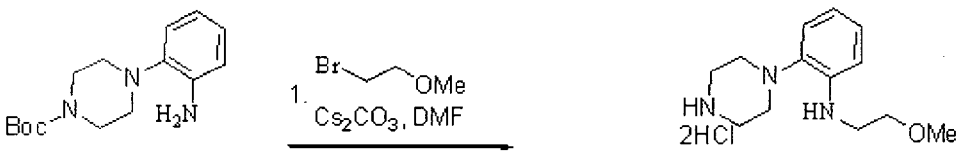
EJEMPLO 6

Ejemplo del compuesto 60



60

Paso 1:

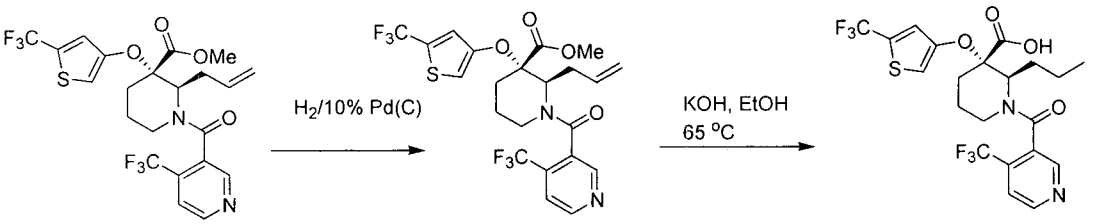


61 **62**

A la amina **61** (163 mg, 1 eq.) disuelta en DMF (3 ml) se le agregó carbonato de cesio (3 eq.) y bromoetil metiléter (1,2 eq.) y se calentó a 65°C durante toda la noche. Si quedaba material de partida, se agregó más bromuro y yoduro de tetra n-butil-amonio y la mezcla de reacción se sometió a reflujo (2 días). La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna (Analogyx, 10-80% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar el precursor Boc-protegido del compuesto **62** en forma de aceite amarillo pálido (30 mg, 16%) con un 68% de

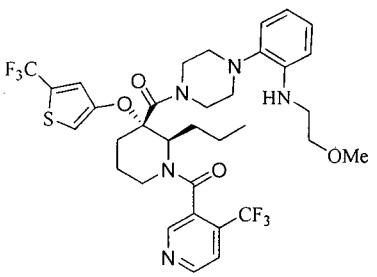
material de partida recuperado. El compuesto Boc-protegido se disolvió en HCl 4M/dioxano (5 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto **62,** el cual se usó sin purificación adicional.

Paso 2:

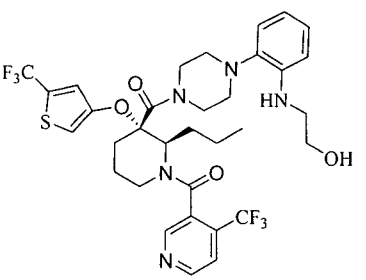


31 **63** **64**

El ácido **64** se preparó a través de la hidrogenación del compuesto **31,** seguida por la hidrólisis del metil éster **63.** Se usaron condiciones de reacción similares a las descritas en el **EJEMPLO 3**, donde se preparó el compuesto **38** a partir del compuesto **34** y se preparó el compuesto **32** a partir del compuesto **31,** respectivamente.



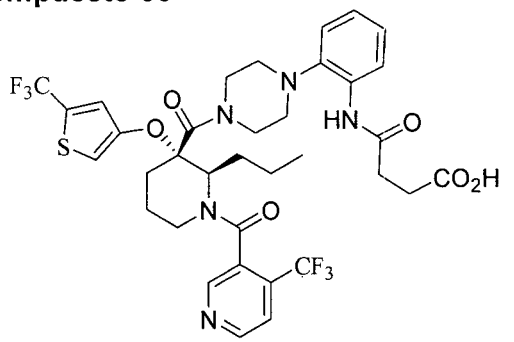
65



60

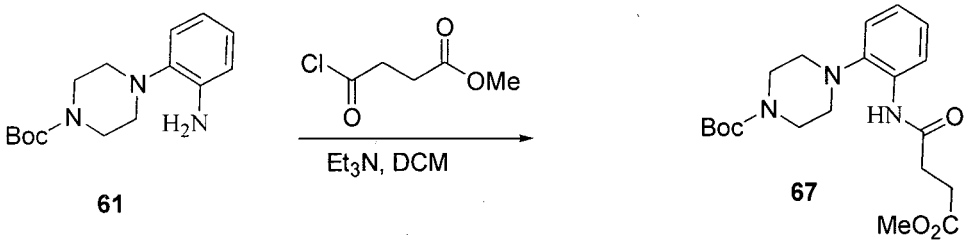
El compuesto **62** se usó en una reacción de acoplamiento con el intermediario **64** para obtener el compuesto **65**. El compuesto **60** se generó a partir del compuesto **65** de acuerdo con el procedimiento general usado en la presente invención.

Ejemplo del compuesto 66



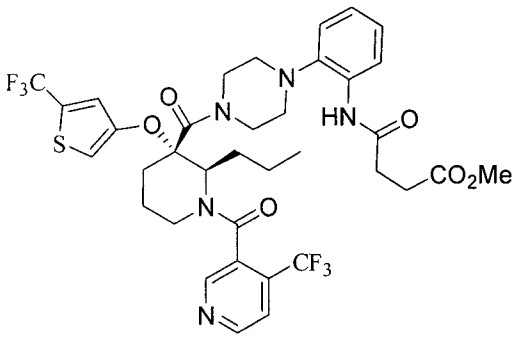
66

Paso 1:

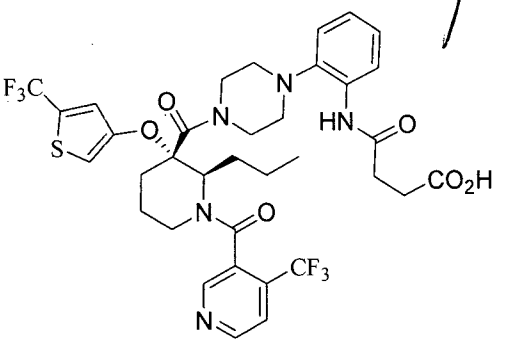


61 **67**

A la amina **61** (250 mg, 1 eq.) se le agregó cloruro ácido (2 eq., 0,220 ml) y Et_3N (3 eq., 0,476 ml) en 10 ml de DCM, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna (10-40% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 300 mg del compuesto **67** (85%) en forma de aceite amarillo.



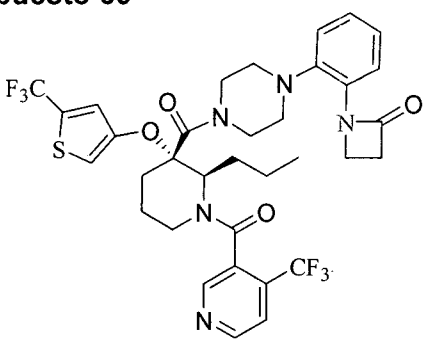
68



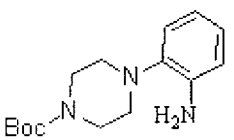
66

Al compuesto **67** (50 mg, 1 eq.) se le agregó una solución de HCl en dioxano (4,0M, 5 ml) a temperatura ambiente con agitación. Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad para proporcionar la forma desprotegida de la piperazina **67**. El producto en bruto (sólido blanco) se usó sin modificación para el acoplamiento con el intermediario **64** a fin de obtener el compuesto **68**. El compuesto **66** se generó a partir del compuesto **68** de acuerdo con el procedimiento general usado en la presente invención.

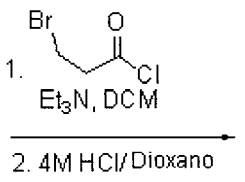
Ejemplo del compuesto 69

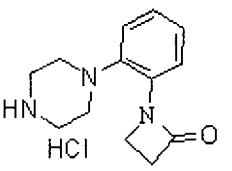


69



61

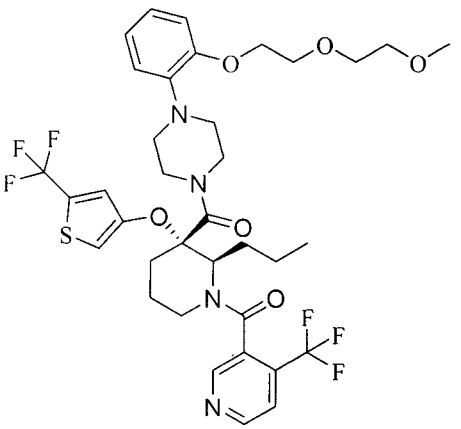




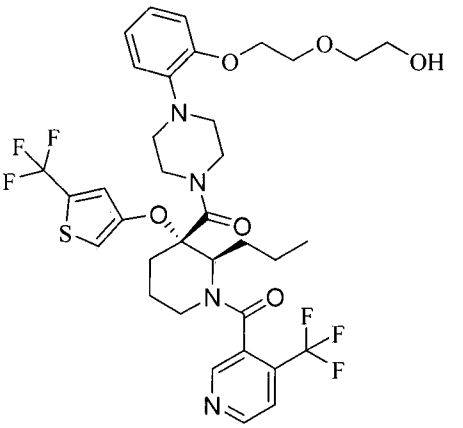
70

El intermediario **70**, usado en la preparación de inhibidores **69,** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **67**. El producto en bruto (sólido blanco) se usó sin modificación para el acoplamiento con el intermediario **64** a fin de obtener el compuesto **69.**

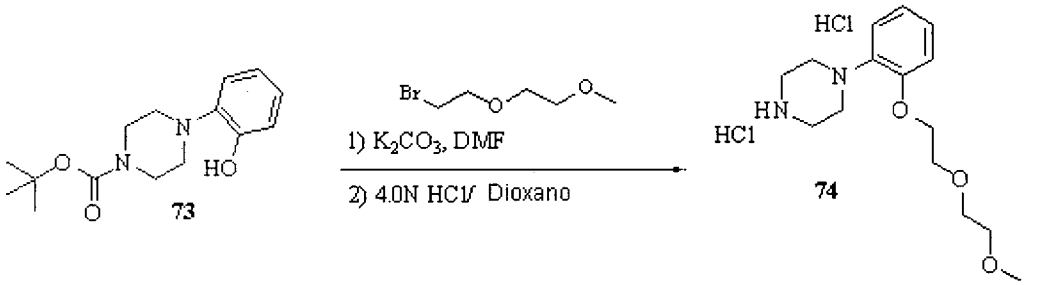
Ejemplos de los compuestos 71 y 72



71



72



73

74

Paso 1:

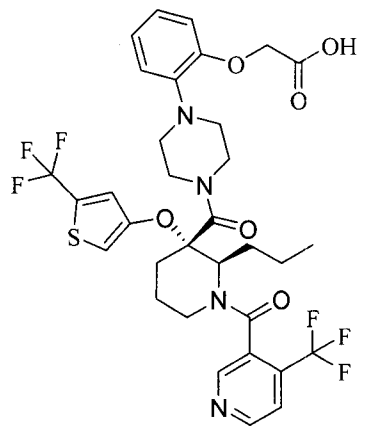
A una solución disponible en el comercio de Boc-piperazina **73** (10 mmol, 2,8 g) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente se le agregó K_2CO_3 (2 eq., 20 mmol, 2,8 g), seguido por 1,5 eq. de bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (15 mmol, 2,75 g). La reacción se agitó a 85°C durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato

de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró.

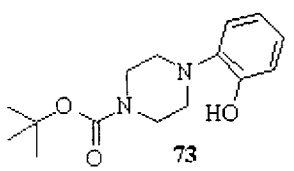
Paso 2:

Se agregó HCl en dioxano (4,0N, 100 ml) al residuo anterior, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas antes de concentrarse hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **74** en forma de sólido amarillo claro. El compuesto **74** se usó en la reacción de acoplamiento con el intermediario **64** para obtener el compuesto **71**. El compuesto **72** se generó a partir del compuesto **71** de acuerdo con el procedimiento general usado en la presente invención.

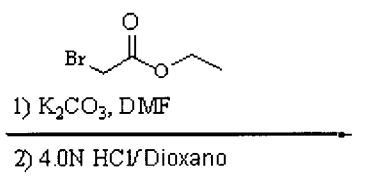
Ejemplo del compuesto 75

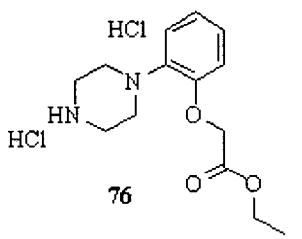


75



73

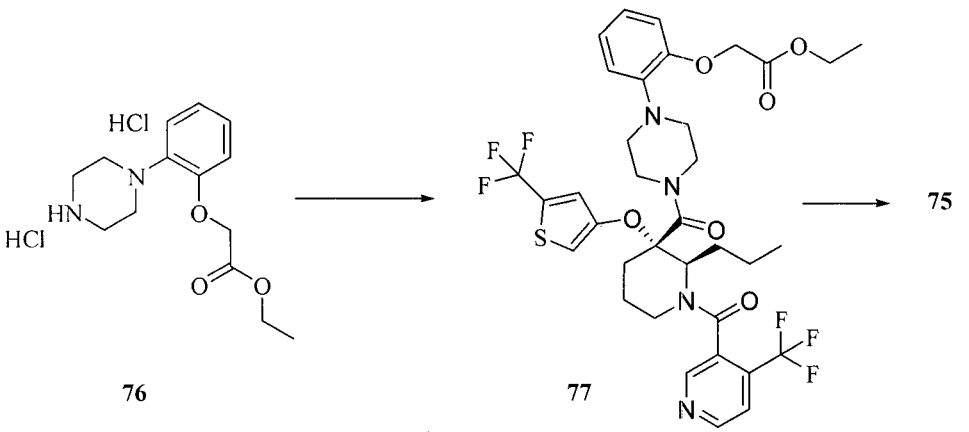




76

Paso 1:

El intermediario **76** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo del compuesto **71**, reemplazando, en el paso 1, bromo-2-(2-metoxietoxi)etano con bromoacetato de etilo.

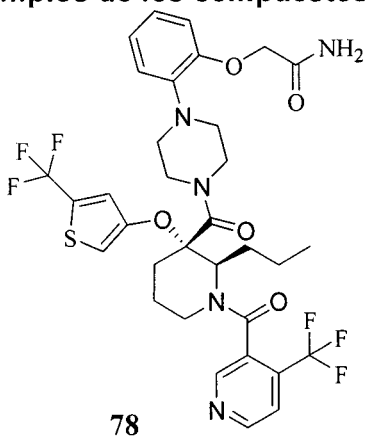


76 77

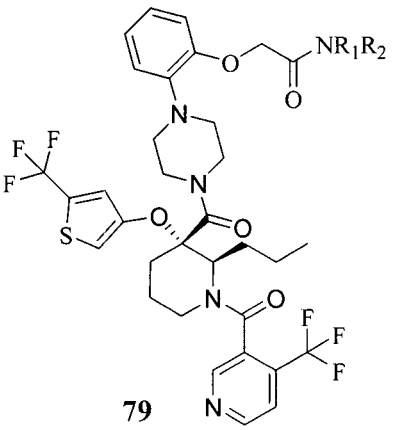
Paso 2:

El compuesto **76** se usó en una reacción de acoplamiento con el intermediario **64** para obtener el compuesto **77** de acuerdo con el procedimiento general usado en la presente invención. Al compuesto **77** (49 mg, 0,065 mmol) en 1 ml de THF se le agregó LiOH 1M (0,19 ml, 0,19 mmol, 3 eq.) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró hasta la sequedad y se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con Et_2O, se acidificó usando HCl 1M hasta un pH de ~4 y se extrajo con 20 ml de EtOAc x 2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **75** (47 mg, 100%).

Ejemplos de los compuestos 78 y 79



78

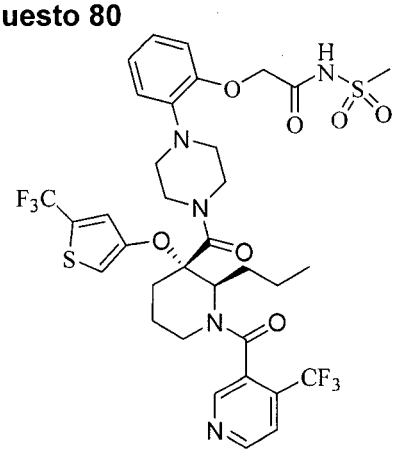


79

Al compuesto **75** (22 mg, 0,028 mmol) en DCM/DMF se le agregó NH_4Cl (12 mg, 0,22 mmol, 8 eq.), HATU (13 mg, 0,034 mmol, 1,2 eq.) y DIPEA (0,036 ml, 0,22 mmol, 8 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto **78** (15 mg, 68%).

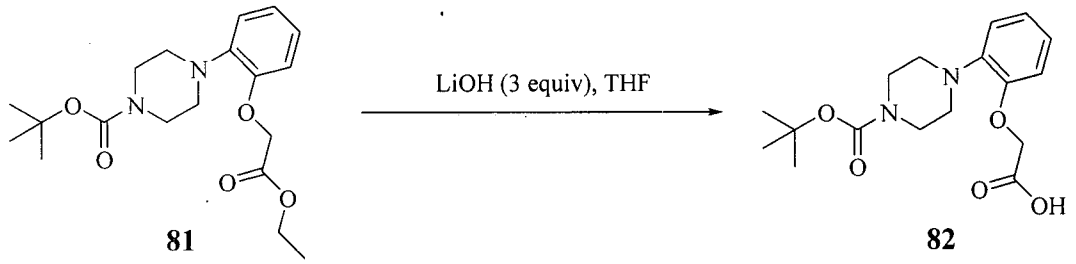
Los compuestos **79** se prepararon de manera similar, reemplazando NH_4Cl con diversas aminas sustituidas durante el paso de acoplamiento.

Ejemplo del compuesto 80



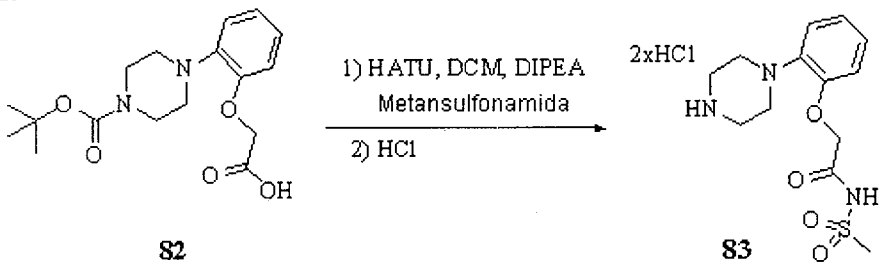
80

Paso 1:



A una solución del éster **81** (precursor del compuesto **76,** 0,8 g, 2,2 mmol) en THF (5 ml) se le agregó LiOH (1,0M, 3 eq., 6,6 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (análisis por MS, 2 horas). El pH se ajustó a 4,5 con HCl 1,0N y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta la sequedad para proporcionar 0,6 g del ácido **82**.

Paso 2:



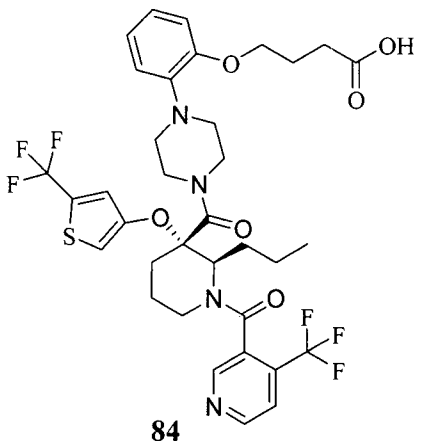
A una solución de DCM del ácido **82** (150 mg, 0,44 mmol) se le agregó HATU (1,1 eq., 0,5 mmol, 190 mg) y metansulfonamida (1,1 eq., 0,5 mmol, 50 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, NH_4Cl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El material en bruto se purificó por HPLC usando MeOH al 5% en DCM para proporcionar la acilsulfonamida deseada con un 75% de rendimiento aislado.

Paso 3:

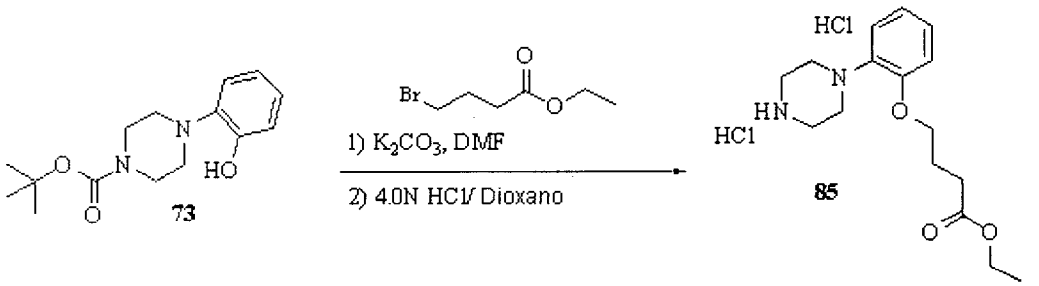
A la acilsulfonamida se le agregó 5 ml de HCl 4,0N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que se concentrara al vacío para proporcionar el compuesto **83** (127 mg) en forma de sólido amarilo claro. El compuesto **83** se usó en una reacción de acoplamiento con el intermediario **64** para proporcionar el compuesto **80** de acuerdo con el procedimiento general usado en la presente invención.

Otras acilsulfonamidas sustituidas se prepararon siguiendo el mismo procedimiento, reemplazando la metansulfonamida en el paso 2 con otras sulfonamidas sustituidas.

Ejemplo del compuesto 84



84



73 **85**

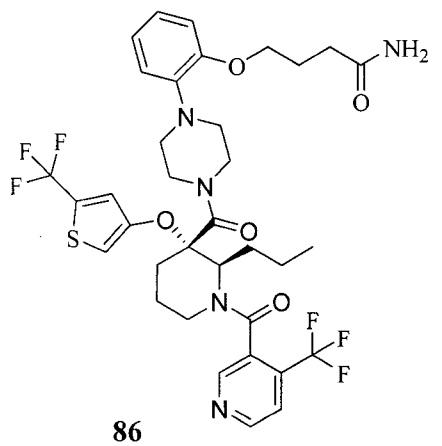
Paso 1:

El intermediario **85** se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo del compuesto **75**, reemplazando el bromoacetato de etilo en el paso 1 con bromopropionato de etilo.

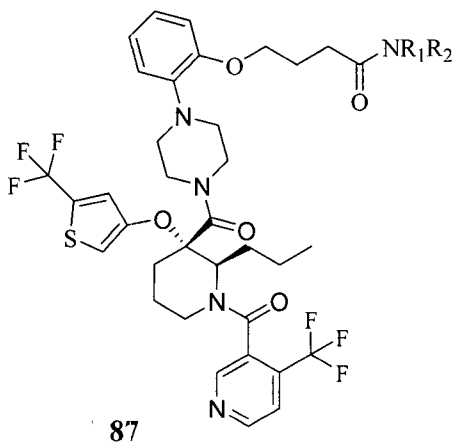
Paso 2:

El compuesto **84** se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo del compuesto **75**, reemplazando el intermediario **76** en el paso 2 con el intermediario **85**.

Ejemplos de los compuestos 86 y 87



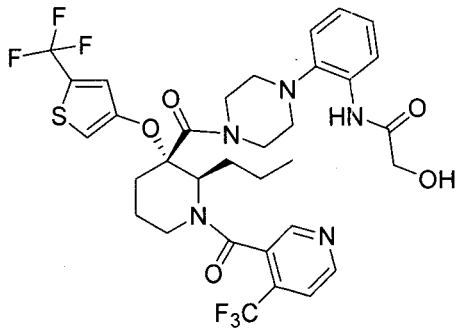
86



87

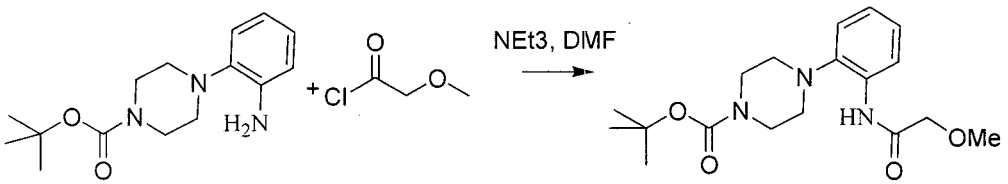
Los compuestos **86** y **87** se prepararon siguiendo procedimientos de reacción similares a los descritos en los Ejemplos de los compuestos **78** y **79.**

Ejemplo del compuesto 88



88

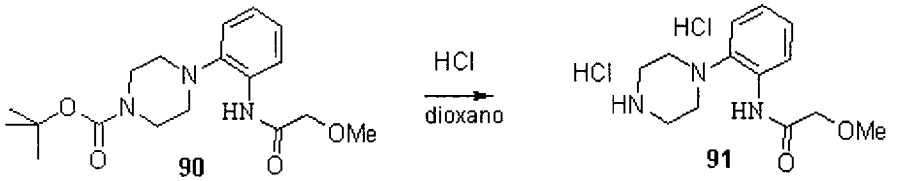
Paso 1:



61 **89** **90**

A 4-Boc-1-(2-anilin)-piperazina **61** (1 eq., 100 mg, 0,36 mmol) en DMF (7 ml) a 0ºC se le agregó cloruro de metoxiacetilo **89** (1,5 eq., 58 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (3 eq., 153 ul, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 36ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 3 veces con agua, dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio, y una vez con salmuera. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener un aceite amarillo (190 mg). El producto luego se purificó usando una columna de gel de sílice RS-4 con un gradiente de acetato de etilo/hexano de 0-50%. El compuesto eluyó a aproximadamente 20% de acetato de etilo/hexano. El producto **90** fue un aceite claro (86 mg, 0,25 mmol, 68%).

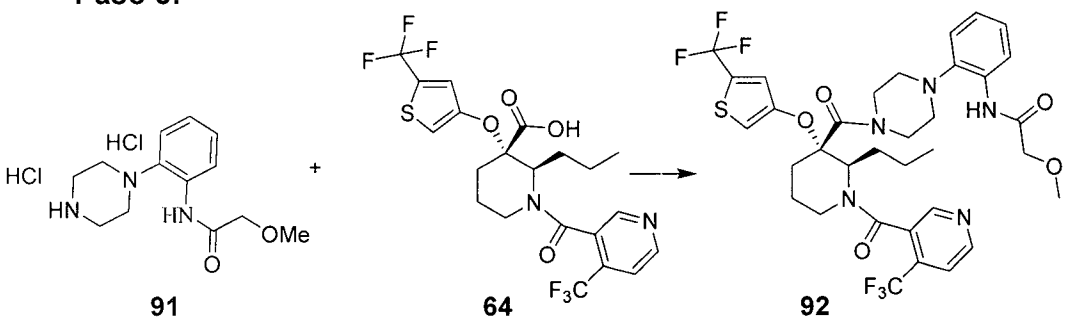
Paso 2:



90 91

Al compuesto **90** (1 eq., 86 mg, 0,25 mmol) se le agregó una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 6 ml, 24 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. El producto **91** fue un sólido amarillo (80 mg, 100% de rendimiento en bruto).

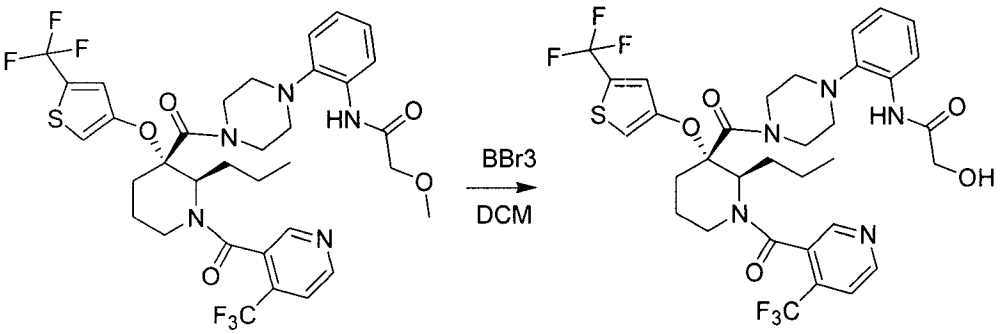
Paso 3:



91 64 92

El compuesto **92** se preparó de acuerdo con las condiciones generales de formación de amidas que se describen en esta invención (LCMS: $M+H^+$: 742,4, tiempo de retención: 5,12 minutos).

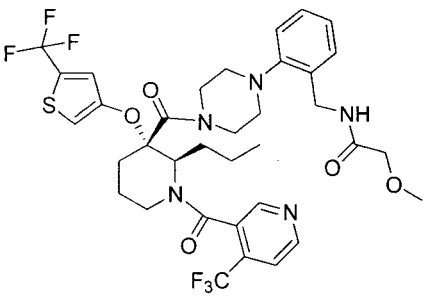
Paso 4:



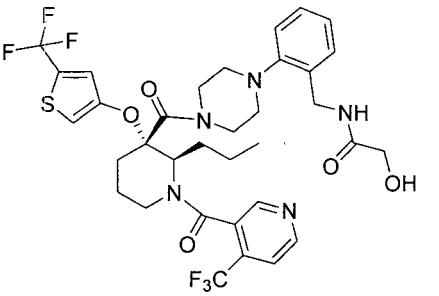
92 88

El compuesto **88** se preparó mediante el tratamiento del compuesto **92** con BBr_3 (LCMS: $M+H^+$: 728,4, tiempo de retención: 4,65 minutos).

Ejemplos de los compuestos 93 y 94



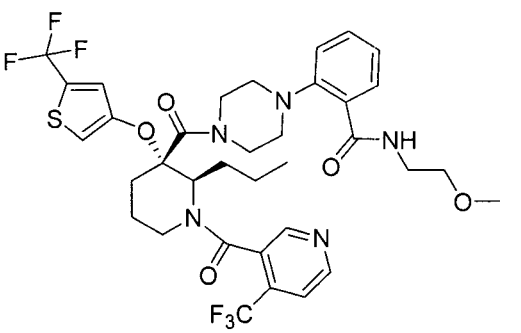
93



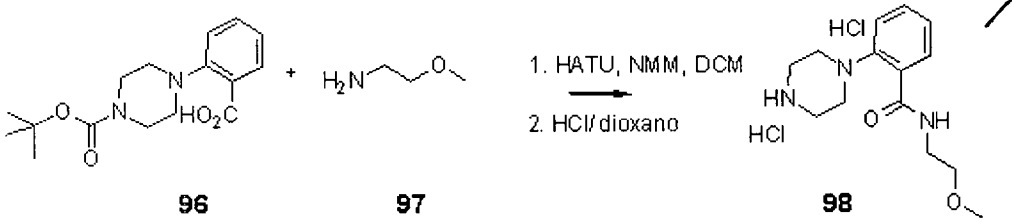
94

Los compuestos **93** y **94** se prepararon de manera similar a la usada para sintetizar los compuestos **90** y **88** (**93,** LCMS: $M+H^+$: 756,4, tiempo de retención: 4,66 minutos; **94,** LCMS $M+H^+$: 742,4, tiempo de retención: 4,25 minutos).

Ejemplo del compuesto 95

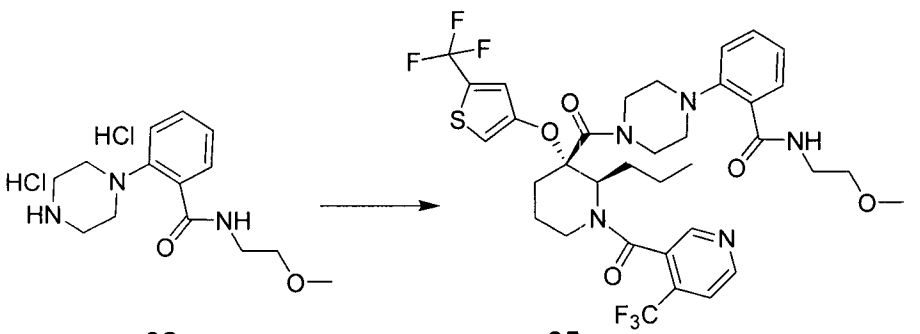


95



96 **97** **98**

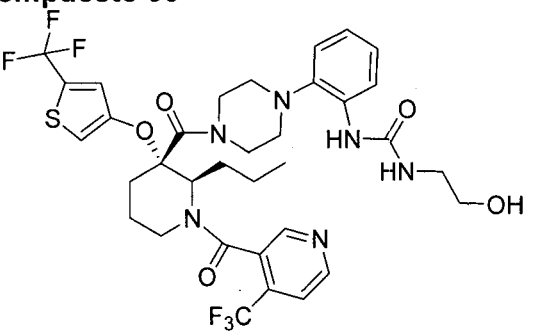
A 4-Boc-1-(ácido 2-benzoico)-piperazina **96** (1 eq., 100 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó metoxietilamina **97** (1,5 eq., 43 ul, 0,50 mmol), HATU, (1,5 eq., 190 mg, 0,50 mmol) y N-metilmorfolina (5 eq., 1,66 mmol, 180 ul). La reacción se agitó durante toda la noche bajo nitrógeno y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se extrajo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. El producto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó luego usando una columna de gel de sílice RS-12 con un gradiente de acetato de etilo/hexano de 0-50%. Este compuesto se trató luego con una solución de HCl en dioxano como se describe en el paso 2 del Ejemplo del compuesto **88** para proporcionar el compuesto **98.**



98 **95**

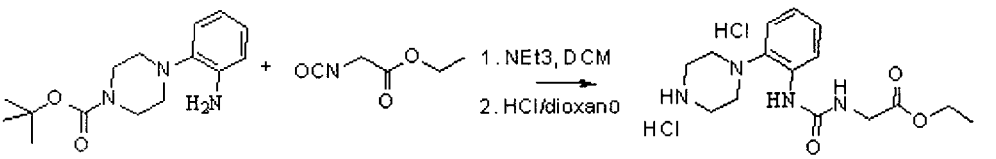
El compuesto **95** se preparó de acuerdo con las condiciones generales de formación de amidas que se describen en esta invención (LCMS: $M+H^+$: 756,4, tiempo de retención: 4,78 minutos).

Ejemplo del compuesto 99



99

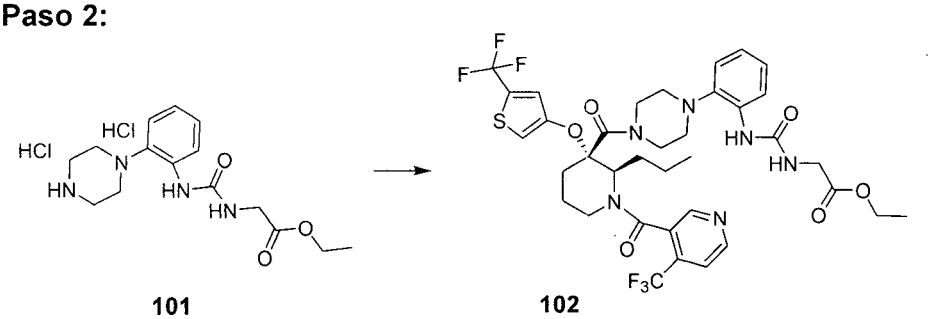
Paso 1:



61 **100** **101**

A 4-Boc-1-(2-anilin)-piperazina **61** (1 eq., 200 mg, 0,72 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó isocianatoacetato de etilo **100** (1,5 eq., 1,08 mmol, 123 ul) y trietilamina (6 eq., 4,32 mmol, 470 ul). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante toda la noche y luego se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó usando una columna de gel de sílice RS-12 y un gradiente de acetato de etilo/hexanos de 0-40%. El producto se trató luego con una solución de HCl en dioxano como se describió anteriormente en el paso 2 del Ejemplo del compuesto **88** para proporcionar el compuesto **101**.

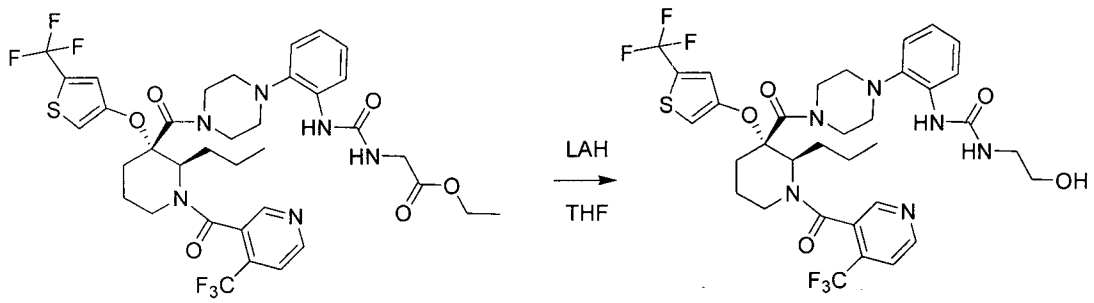
Paso 2:



101 **102**

El compuesto **102** se preparó de acuerdo con las condiciones generales de formación de amidas que se describen en esta invención (LCMS: $M+H^+$: 799,4, tiempo de retención: 4,88 minutos).

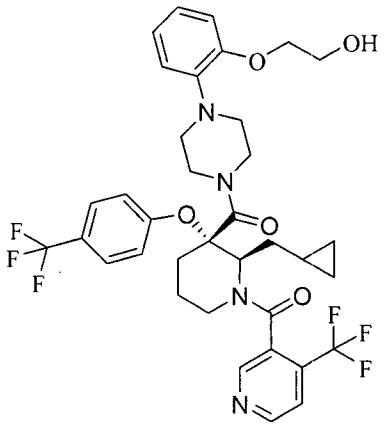
Paso 3:



102 **99**

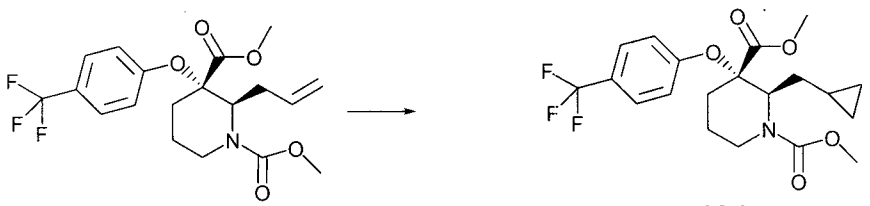
El producto en bruto **102** (~10 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF anhidro (2 ml) con agitación bajo nitrógeno. Esta solución se enfrió hasta –78ºC. Luego se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (6 eq., 0,12 mmol, 120 ul de THF) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción entonces se volvió a enfriar hasta –78ºC y se extinguió por goteo con una solución saturada de cloruro de amonio. La reacción se diluyó con acetato de etilo y el producto se extrajo. El producto se purificó luego usando una columna semipreparativa Sunfire C18 y un gradiente de acetonitrilo/agua de 20-100%. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto **99** en forma de sólido blanco (1,0 mg, LCMS: $M+H^+$: 757,4, tiempo de retención: 4,28 minutos).

Ejemplo del compuesto 103



103

Paso 1:



27 **104**

A una solución a 0°C de $(Et)_2Zn$ (15,8 ml, 15,8 mmol, 3 eq.) en DCM seco se le agregó TFA (1,2 ml, 15,8 mmol) muy lentamente. Tras agitar durante 20 minutos, se añadió CH_2I_2 (1,27 ml, 15,8 mmol, 3 eq.) lentamente. Al cabo de otros 20 minutos a 0°C, se agregó la olefina **27** (2,11 g, 5,26 mmol) en 5 ml de DCM. El baño de hielo se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se extinguió con solución saturada de NH_4Cl, la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPFC usando 5~20% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto **104** (2,185 g, rendimiento 100%).

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

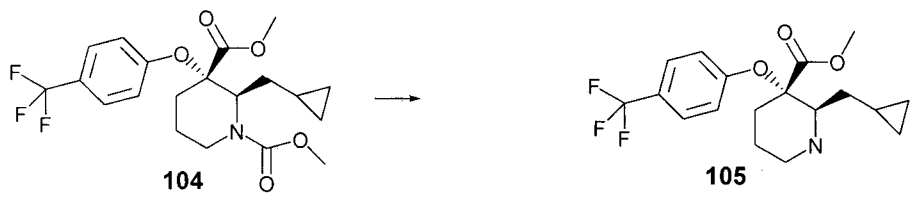
Patente de Invención

OK
EGF

09/8866

3/3

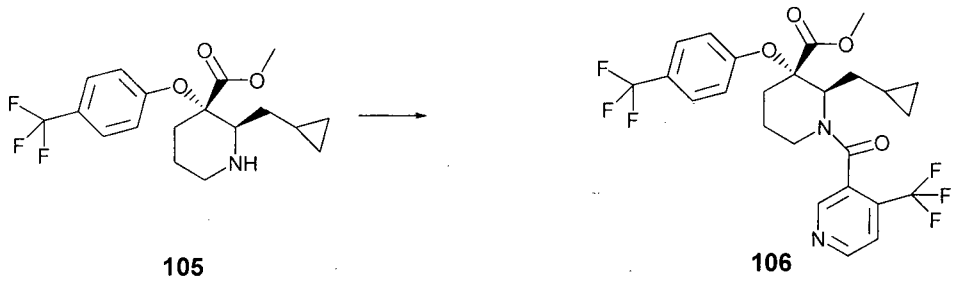
Paso 2:



104 **105**

Al compuesto **104** (1,2 g, 2,89 mmol) en DCM anhidro se le agregó TMS-I (1,18 ml, 8,67 mmol, 3 eq.) en 20 ml de DCM a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentrñó hasta la sequedad para proporcionar 1,47 g del producto **105** en bruto.

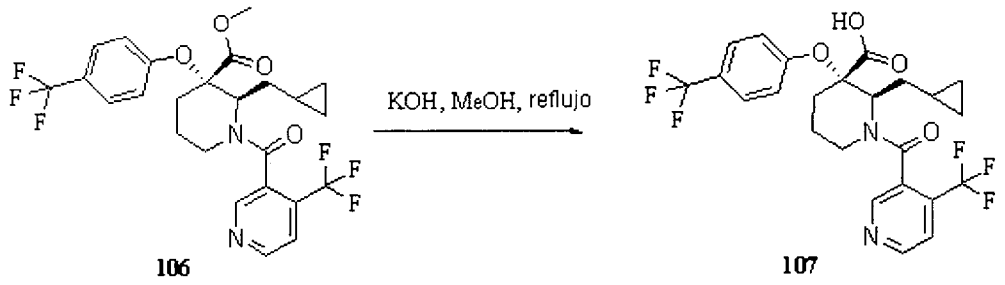
Paso 3:



105 **106**

Al compuesto **105** en bruto (2,89 mmol) en DCM/DMF (5/5 ml) se le agregó ácido 4-(trifluorometil)nicotínico (663 mg, 3,47 mmol, 1,2 eq.), HATU (1,65 g, 4,34 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (2,39 ml, 14,45 mmol, 6 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, $NaHCO_3$, NH_4Cl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPFC usando 20~85% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto **106** (1,146 g, 75%).

Paso 4:

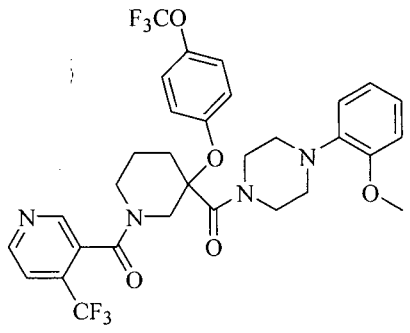


El compuesto **106** (1,140, 2,15 mmol) en KOH acuoso (9,2 ml, 32,2 mmol, 15 eq.) y 13,8 ml de MeOH se agitó a 63ºC durante 18 horas. El análisis por TLC y MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con ~10 ml de H_2O, la capa acuosa se acidificó con HCl 3N y ácido cítrico al 10% a temperatura ambiente hasta un pH de ~3,5 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **107** (1,05 g, 95%).

El intermediario **107** se usó en la preparación de los inhibidores **103** de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación del compuesto **39** en el Ejemplo 3.

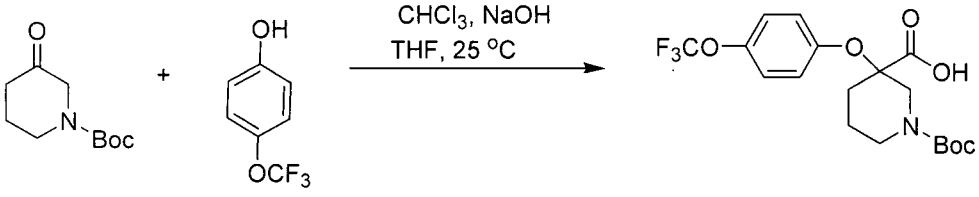
EJEMPLO 7

Ejemplo del compuesto 108



108

Paso 1:

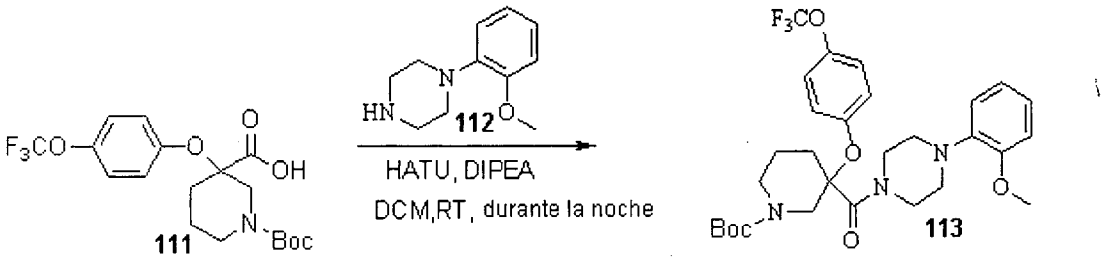


109 **110** **111**

Al triflurometoxi fenol **110** (500 mg, 1 eq., 2,8 mmol) en un matraz de fondo redondo secado instantáneamente bajo atmósfera de nitrógeno disuelto en THF anhidro (10 ml) se le agregó hidróxido de sodio (10 eq., 28 mmol, 1,12 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc-piperidona **109** (1,5 eq., 4,2 mmol, 836 mg), seguida por cloroformo (1 eq., 2,8 mmol) en 5 ml de THF por goteo durante 20 minutos (usando una bomba a jeringa). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se redisolvió en agua, se lavó con éter, luego se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se acidificó con HCl 1N hasta un pH de ~3. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío para proporcionar el ácido **111** en bruto (780 mg), el cual se usó sin purificación adicional.

Paso 2:

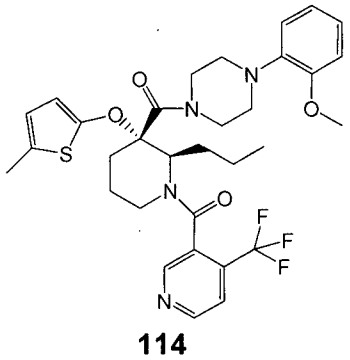


El intermediario **113** se preparó de acuerdo con el proceso general de formación de amidas según se describe en esta invención.

Paso 3:

La conversión del intermediario **113** en el compuesto **108** se logró mediante la desprotección del grupo Boc del compuesto **113**, seguida por el proceso general de formación de amidas según se describe en esta invención.

Ejemplo del compuesto 114



114

Paso 1:



115 **116**

Al 2-metoxitiofeno **115** (1 g, 8,6 mmol, 1 eq.) en THF se le agregó nBuLi (5,6 ml, 9,0 mmol, 1,05 eq.) por goteo a –78ºC. Al cabo de 10 minutos, se añadió MeI (0,54 ml, 8,6 mmol, 1 eq.) por goteo a –78ºC. La mezcla se agitó a –78ºC durante 30 minutos. Cuando la RMN en bruto mostró que la reacción estaba casi completa, se extinguió con salmuera, se diluyó con éter, se lavó con salmuera yla capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Los solventes se eliminaron al vacío y el producto en bruto se usó sin purificación adicional para el **paso 2.**

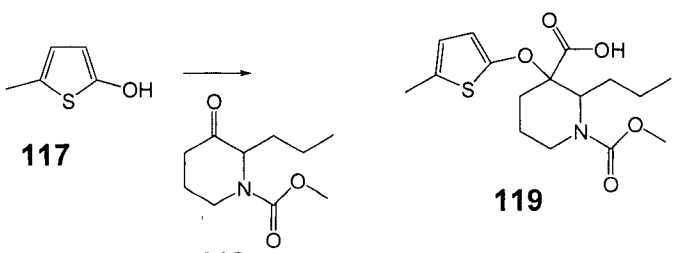
Paso 2:



116 **117**

Al compuesto **116** (1,1 g, 8,6 mmol) en DCM seco se le agregó BBr_3 (13,8 ml, 13,8 mmol, 1,5 eq.) por goteo a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 18 horas, luego se añadió otros 1,5 eq. de BBr_3 y la reacción se agitó a 0ºC durante 3 días. Se agregó 10 ml de éter y se añadió $NaHCO_3$ saturado lentamente a 0ºC. La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar 1,0 g del producto **117** en bruto. El producto en bruto se usó sin purificación adicional para el **paso 3**.

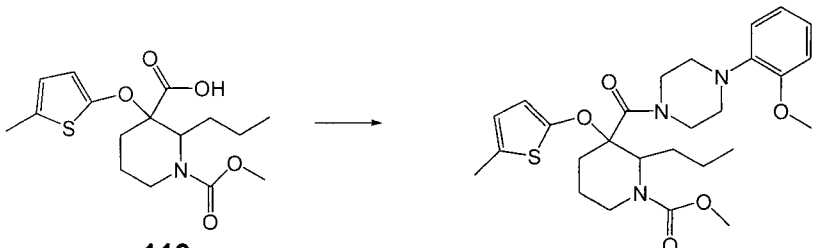
Paso 3:



117 **118** **119**

A una mezcla de NaOH (0,993 g, 24,8 mmol, 6 eq.) en 25 ml de THF se le agregó el compuesto **117** (0,47 g, 4,14 mmol, 1 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 horas bajo N_2. Se añadió la cetona **118** (a partir de la hidrogenación del compuesto **24,** 1,0 g, 4,14 mmol, 1 eq.) en 5 ml de THF. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y luego se agregó $CHCl_3$ (1,7 ml, 20,7 mmol, 5 eq.) por goteo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó hasta 40~42°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de NaOH 1N y se agitó durante 10 minutos. El pH de la capa acuosa se ajustó a ~4 con HCl 3N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 2, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **119** (1,48 g). El producto en bruto se usó sin purificación adicional para el **paso 4**.

Paso 4:

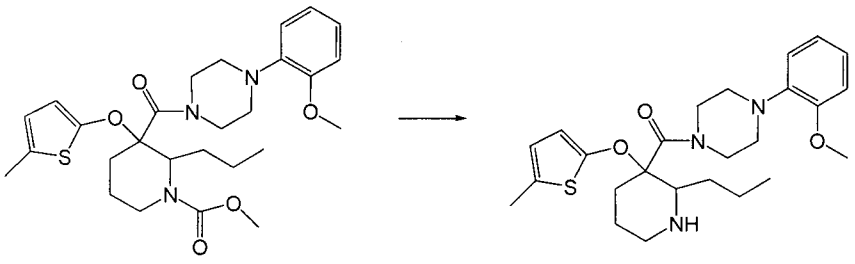


119 **120**

Al compuesto **119** (705 mg, 2,07 mmol) en DCM/DMF a temperatura ambiente se le agregó 1-(2-metoxifenil)piperazina sal del HCl (473 mg, 2,07 mmol, 1 eq.), HATU (787 mg, 2,07 mmol, 1 eq.) y DIPEA (1,7 ml, 10,7 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl saturado y después con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró hasta la sequedad. La

purificación por HPFC Biotage, usando 10% a 40% de EtOAc en hexano, proporcionó 83 mg del compuesto **120**.

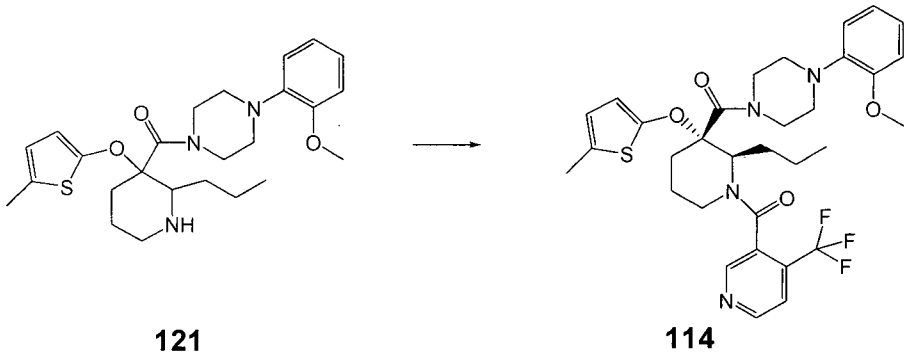
Paso 5:



120 **121**

Al compuesto **120** (83 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se le agregó TMS-I (0,066 ml, 0,48 mmol, 3 eq.) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego la reacción se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **121** (62 mg, 85% de rendimiento).

Paso 6:

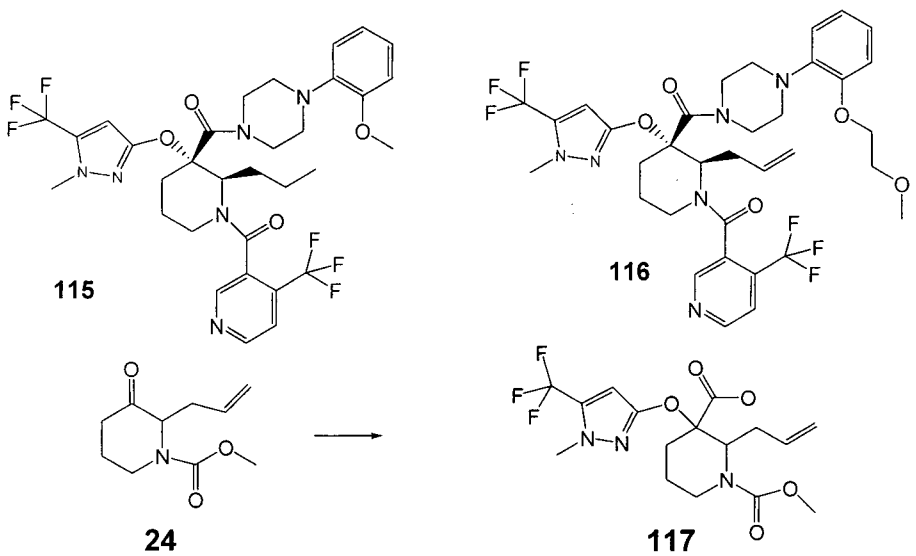


121 **114**

Al compuesto **121** (31 mg, 0,068 mmol) en DCM/DMF se le agregó ácido 4-(trifluorometil)nicotínico (13 mg, 0,068 mmol, 1,5 eq.), HATU (31 mg, 0,082 mmol, 1,2 eq.) y DIPEA (0,11 ml, 0,68 mmol, 10 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla

se agitó a 45°C durante toda la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación por HPFC Biotage, usando 10% a 55% de EtOAc en hexano, proporcionó 20 mg de producto racémico. La separación por HPLC quiral se logró usando un columna inversa OD quiral y proporcionó 4,3 mg del compuesto **114** (segunda fracción que eluyó).

Ejemplos de los compuestos 115 y 116:

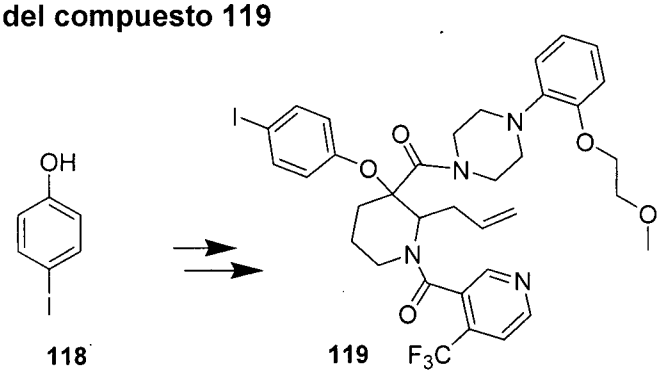


A una mezcla de NaOH (1,204 g, 30,1 mmol, 5 eq.) en 30 ml de THF se le agregó 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ol (1,0 g, 6,02 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo N_2. Se añadió alil cetona **24** (1,169 g, 6,02 mmol, 1 eq.) en 2 ml de THF. Al cabo de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y luego se agregó $CHCl_3$ (2,2 ml, 27,1 mmol, 4,5 eq.) por goteo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó hasta 40~42°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de NaOH 3N y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó con Et_2O (40 ml), luego el pH

de la capa acuosa se ajustó a un pH de ~5,7 con HCl 3N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc x 2. Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **117** (1,36 g, 58%).

Los compuestos **115** y **116** se prepararon a partir del compuesto **117** de acuerdo con procedimientos similares según se describe en esta invención.

Ejemplo del compuesto 119

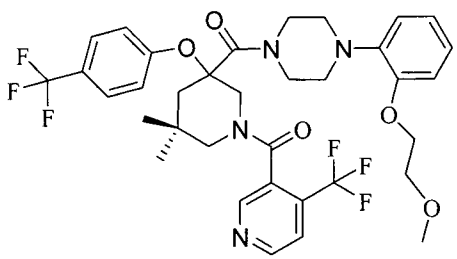


118 **119**

El compuesto **119** se preparó de manera similar al procedimiento descrito anteriormente, usando 4-iodofenol **110** como material de partida (LCMS: $M+H^+$: 779,4, tiempo de retención: 4,29 minutos).

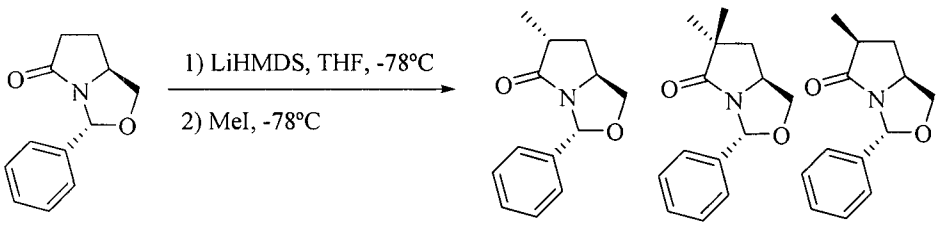
EJEMPLO 8

Ejemplo del compuesto 120



120

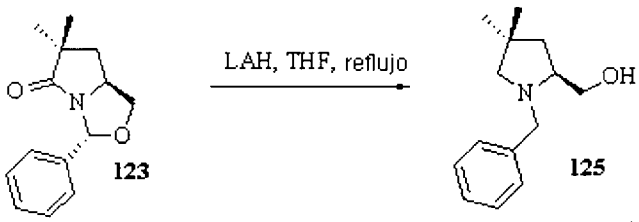
Paso 1:



121 **122** **123** **124**

A una solución a –78°C del compuesto **121** (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3140-3143) (4,06 g, 20 mmol) en THF (80 ml) se le agregó por goteo LiHMDS (1,1 eq., 24 mmol, 24 ml). La reacción se volvió rojiza luego del primer ml de LiHMDS. La reacción se agitó a –78°C durante 30 minutos y luego se agregó MeI (1,05 eq., 22 mmol, 1,37 ml). La reacción se calentó hasta –20°C y se diluyó con NH_4Cl, y después la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NH_4Cl y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPFC Biotage 40+M, 5 a 20% de EtOAc en hexano proporcionó 3 fracciones denominadas compuesto **122** (2,83 g), compuesto **123** (400 mg) y compuesto **124** (450 mg) con un rendimiento aislado general del 56%.

Paso 2:

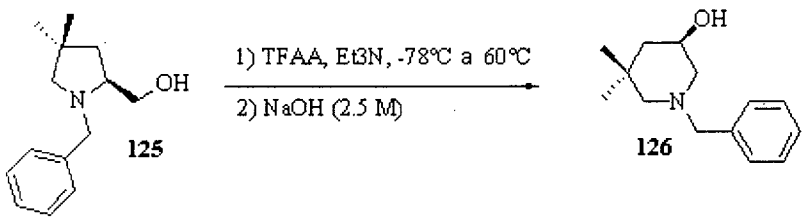


123 **125**

A una solución a temperatura ambiente del compuesto **123** (4 g, 17,3 mmol) en THF (100 ml) se le agregó LAH (2,,5 eq., 44 mmol, 1,76 g). La reacción se sometió a reflujo (60°C) durante toda la noche. TLC (70/30 de hexano/EtOAc) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió hasta temperatura

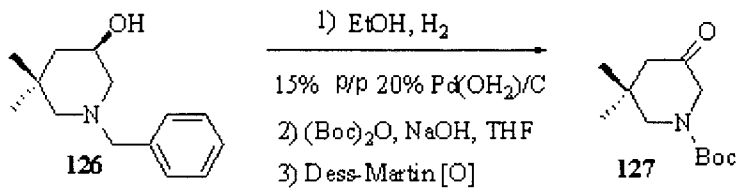
ambiente y se elaboró en seco (Na_2SO_4/H_2O por goteo, luego $MgSO_4$ y filtro). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto **125** (3,81 g) en forma de aceite incoloro.

Paso 3:



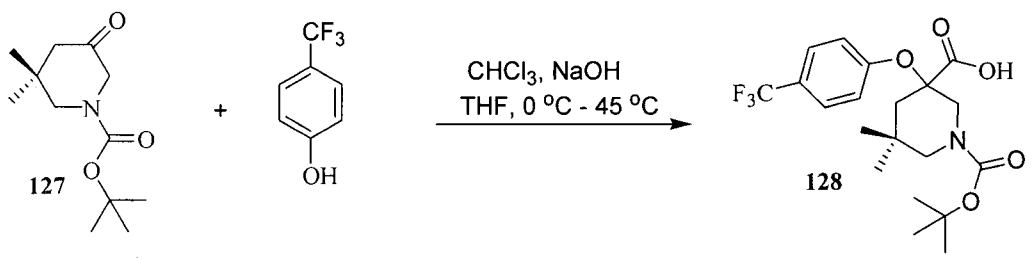
A una solución a –78°C de prolinol **125** (17 mmol) en THF (30 ml) se le agregó 1,2 eq. de TFAA (2,82 ml) y la reacción se agitó a –78°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Al enfriarse nuevamente hasta –78°C, se añadió Et_3N (9,7 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos y luego se calentó hasta el reflujo durante toda la noche. Al cabo de 18 horas, se añadió 3,3 eq. de NaOH (2,5N, 56,1 mmol, 22,5 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó sucesivamente con NH_4Cl, $NaHCO_3$ y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró al vacío. La purificación por HPFC, 40+M, 5 a 20% de EtOAc en hexano, proporcionó el compuesto **126** con un rendimiento aislado del 90%.

Paso 4:



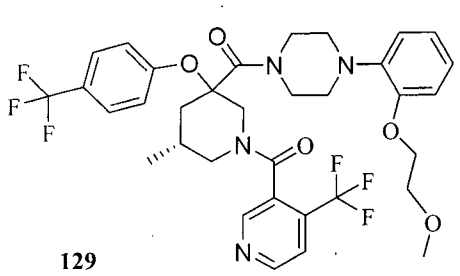
A una solución a temperatura ambiente del compuesto **126** (3,3 g, 15 mmol) en EtOH (100 ml) se le agregó, bajo N_2, 0,5 g de Pd(OH)2/C al 20% (15% p/p). El recipiente de reacción se roció con H_2 y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío hasta obtener un aceite. A una solución a temperatura ambiente de este intermediario aminoalcohol (1,39 g, 10,75 mmol) en THF (15 ml) se le agregó NaOH (15 ml) seguido por $(Boc)_2O$ (1,05 eq., 11,3 mmol, 2,47 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material se cristalizó al reposar para proporcionar 1,9 g del intermediario aminoalcohol Boc-protegido. A una solución a temperatura ambiente de este alcohol (8,3 mmol) en DCM (50 ml) se le agregó reactivo de Dess-Martin (2 eq., 16,6 mmol, 8 g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, luego se diluyó con EtOAc y se agitó con una solución saturada 1/1 de $Na_2S_2O_3$-$NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ y luego con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó por HPFC, 40+M, 5 a 20% de EtOAc. Luego de la purificación, se aisló 1,53 g del compuesto **127** (rendimiento aislado del 62% en 3 pasos).

Paso 5:

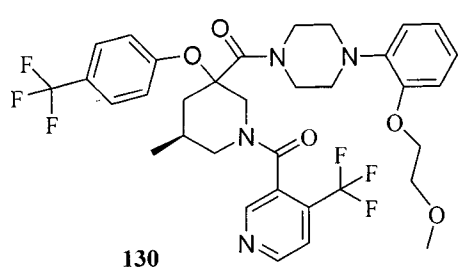


A un matraz RB de 100 ml secado con llama se le agregó 4-hidroxibenzotrifluoruro (1 eq., 2 mmol, 320 mg) en THF seco (5 ml), seguido por NaOH (perlas, malla 20-40, 5 eq., 10 mmol, 0,40 g). Al cabo de 1 hora de agitación vigorosa, la mezcla de reacción pasó de homogénea a formar una suspensión. Se añadió una solución de la cetona **127** (1 eq., 2 mmol, 0,46 g) en THF extra seco (2 ml + 2 ml) por goteo a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos y después se enfrió hasta 0°C. A continuación se agregó más $CHCl_3$ seco (4,5 eq., 9 mmol, 0,7 ml) por goteo. El color de la reacción pasó de anaranjado oscuro a marrón sin que se elevara la temperatura. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche, luego se diluyó con NaOH (2,5N, 25 ml) y se agitó durante 15 minutos. El pH se ajustó a 4 usando HCl 1,0N, y la reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **128** (793 mg). El compuesto **128** se usó según se describe en la invención para obtener el compuesto **120**.

Se emplearon procedimientos similares para generar los compuestos **129** y **130** a partir de los intermediarios **122** y **124,** respectivamente.

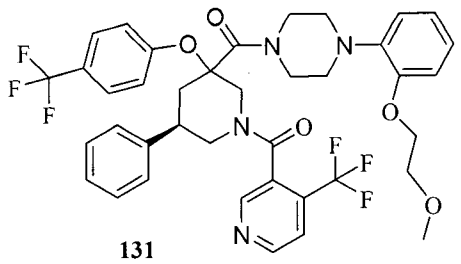


129

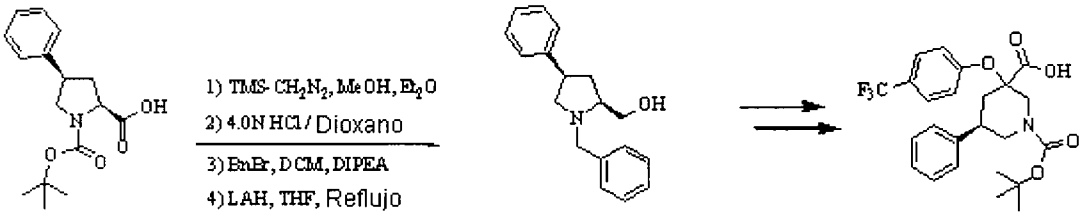


130

Ejemplo del compuesto 131



131



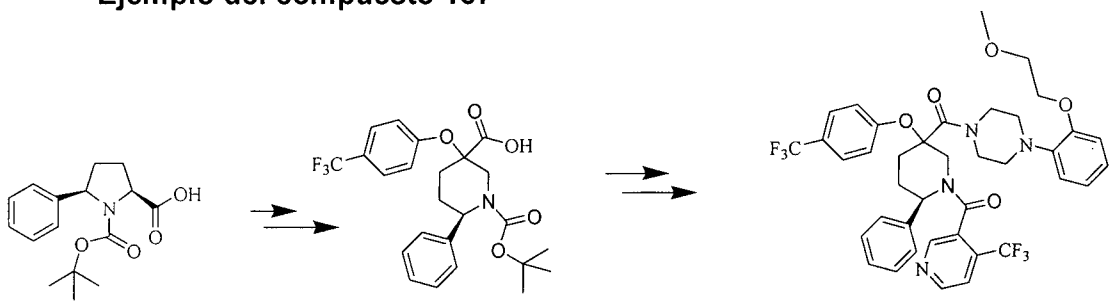
132 133 134

A una solución a temperatura ambiente de Boc-(2S,4R)-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico disponible en el comercio (5 g, 17 mmol) en MeOH/Et_2O (100 ml/100 ml) se agregó lentamente TMS-CH_2N_2 2,0M en heptano hasta que se obtuvo un color amarillo persistente (luego de la adición de 15 ml, 30 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo claro, el cual después se disolvió en 200 ml de HCl 4,0N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 100 ml de DCM y se enfrió hasta 0°C. Se añadió bromuro de bencilo (1,2 eq., 20 mmol, 2,4 ml), seguido por DIPEA (3 eq., 51 mmol, 8,4 ml), y la reacción se agitó durante 3 días. Luego de la elaboración acuosa (NH_4Cl, $NaHCO_3$ y salmuera), la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPFC, 2% a 10% de EtOAc en hexanos, proporcionó 5,59 g (100%) del éster precursor del compuesto **133**. A una solución a 0°C de este éster en THF (100 ml) se le añadió LAH (2,5 eq., 50 mmol, 2 g), y la reacción se agitó a 0°C y gradualmente se calentó hasta temperatura ambiente. Después de la elaboración en seco

(Na_2SO_4/H_2O por goteo, luego $MgSO_4$ y filtro), la reacción se concentró al vacío para proporcionar 4,25 g (rendimiento aislado del 94% en 4 pasos) del compuesto **133** en forma de material cristalino blanco.

El intermediario **134**, usado en la preparación del compuesto **131,** se preparó a partir del compuesto **133** usando protocolos similares según se describe en los pasos **3** a **5** del Ejemplo **120.**

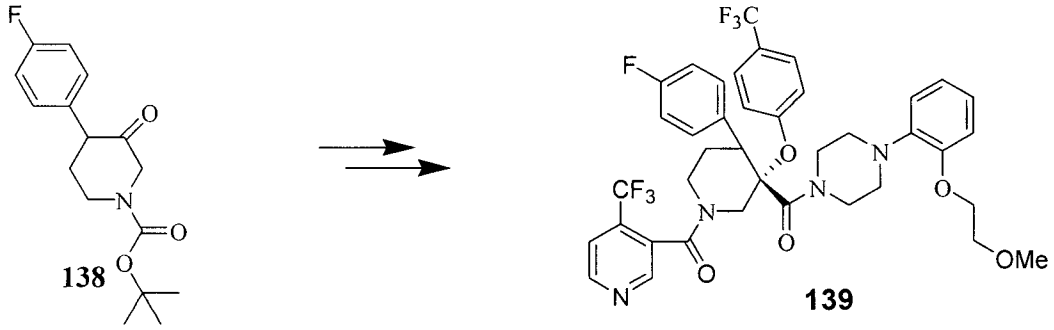
Ejemplo del compuesto 137



135 136 137

El compuesto **137** se preparó usando el compuesto **135** de manera similar según se describe en la preparación del compuesto **131.**

Ejemplo del compuesto 139

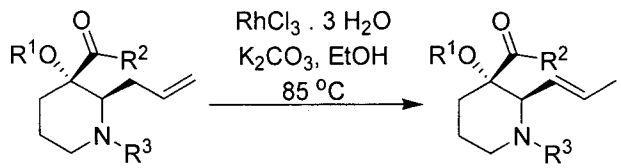


138 139

El compuesto **139** se preparó usando el compuesto **138** de manera similar según se describe en la preparación del compuesto **120,** donde el compuesto **120** se sintetizó a partir del intermediario **127.**

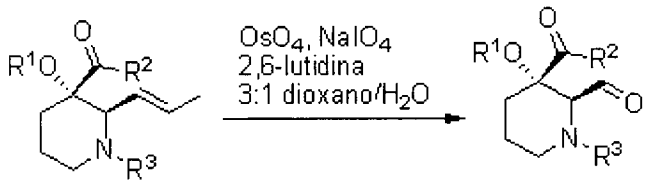
EJEMPLO 9

Procedimientos generales para la isomerización y funcionalización de olefina



140 **141**

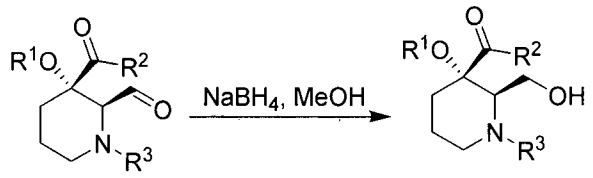
A $RhCl_3.H_2O$ (0,1 eq.) y K_2CO_3 (0,18 eq.) bajo argón se le agregó una solución del compuesto **140** (1,0 eq.) en etanol (0,1M), y la mezcla de reacción se calentó hasta 85°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo/salmuera (1:1). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de celite y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **141,** el cual se usó sin purificación adicional.



141 **142**

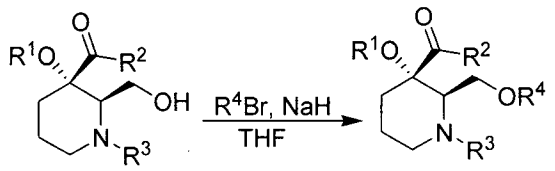
A una solución en agitación del compuesto **141** (1,0 eq.) en 3:1 dioxano/agua (0,1M) se le agregó 2,6-lutidina (2 eq.), una solución de OsO_4 en ter-butanol (0,1 eq.) y luego $NaIO_4$ (5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). El material en bruto se usó sin purificación adicional.



142 **143**

A una solución del compuesto **142** (1,0 eq.) en MeOH (0,1 M) se le agregó $NaBH_4$ (0,5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente dyurante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice para proporcionar el compuesto **143**.

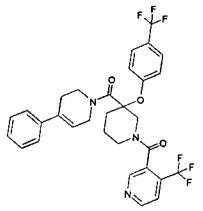
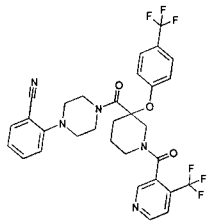
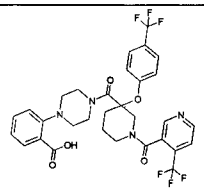
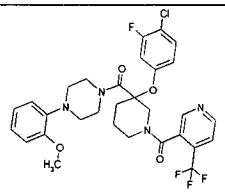
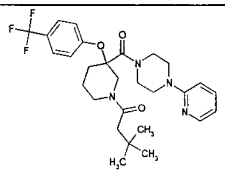


143 **144**

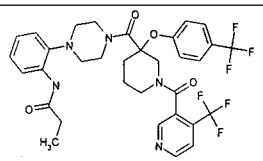
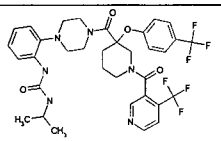
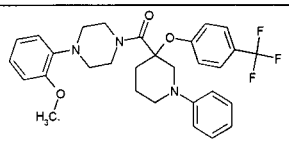
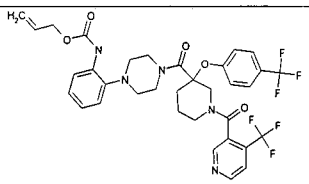
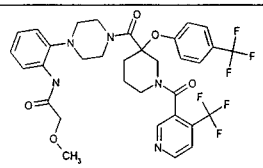
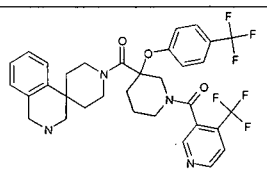
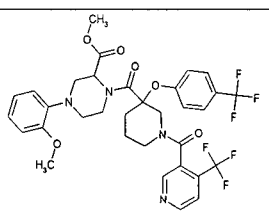
A una solución del compuesto **143** (1,0 eq.) y R^4Br (1,2 eq.) en THF (0,1M) se le agregó NaH (1,5 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con H_2O, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash con gel de sílice o HPLC para proporcionar el compuesto **144**.

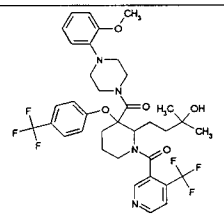
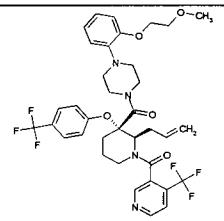
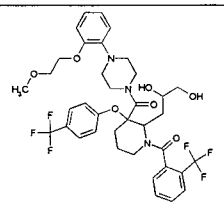
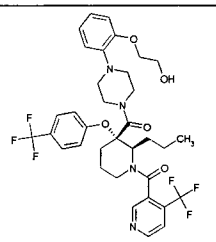
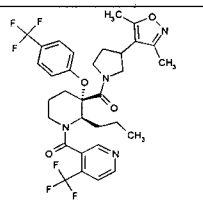
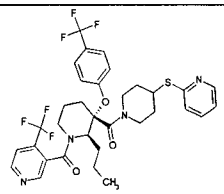
Los compuestos de la Columna 2 de la Tabla 1 a continuación se prepararon esencialmente mediante los mismos procedimientos que se suministraron en los ejemplos de preparación anteriores.

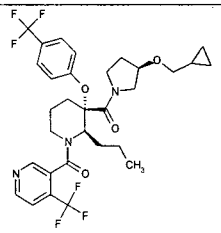
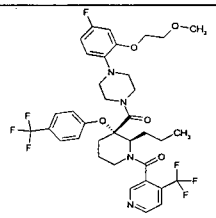
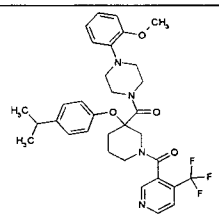
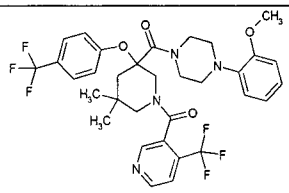
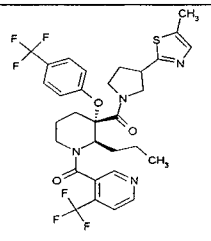
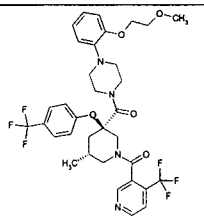
TABLA 1

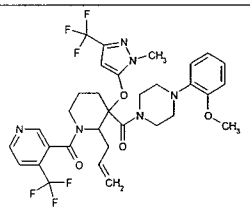
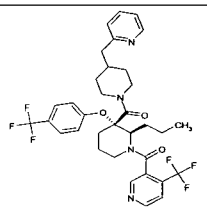
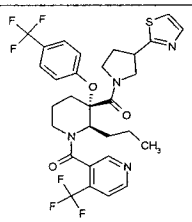
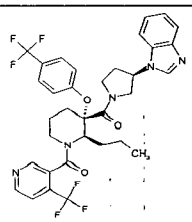
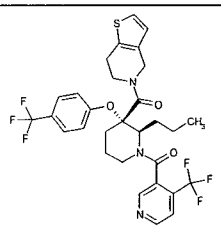
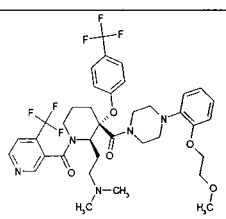
Compuesto Nº ID esquema	Estructura mol.	M+H observado	Tiempo de retención (min.)
A		604,22	6,20
B		632,29	5,63
C		651,29	4,84
D		621,26	5,23
E		533,3	N/A

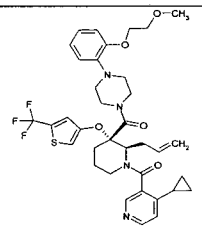
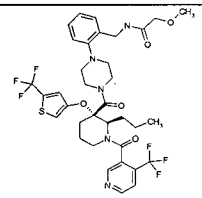
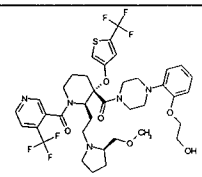
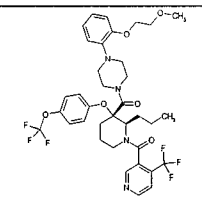
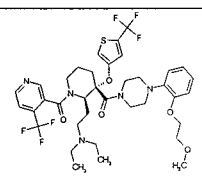
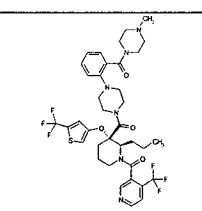
384

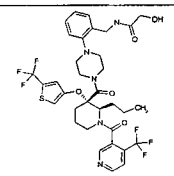
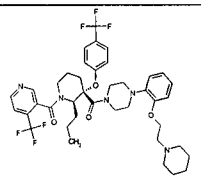
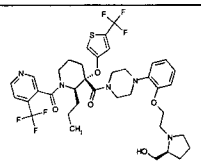
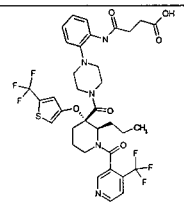
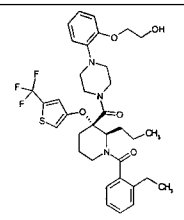
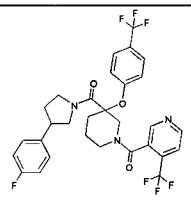
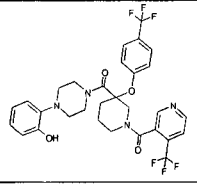
F		678,18	5,85
G		707,2	2,12
H		540,3	6,58
I		706,29	6,29
J		694,20	5,36
K		647,2	4,31
L		695,2	5,99

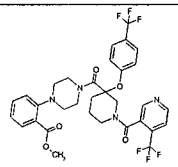
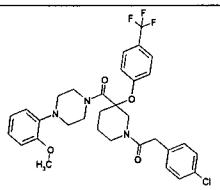
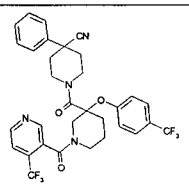
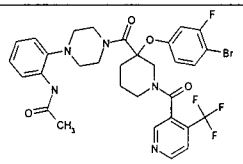
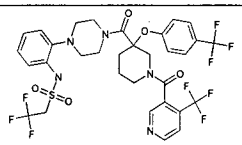
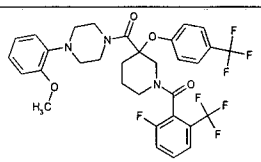
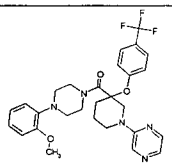
M		723,2	2,18
N		721,24	5,01
O		754,2	2,14
P		709,3	4,97
Q		653	7,37
R		681,2	5,26

S		628	7,81
T		741,2	5,81
U		611,3	4,24
V		665,16	N/D
W		655	7,32, 7,42
X		695,4	4,17

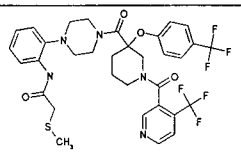
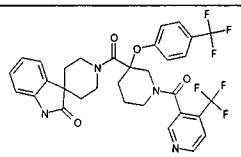
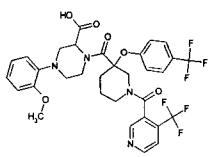
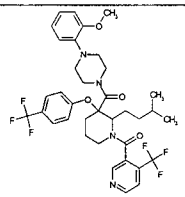
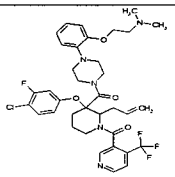
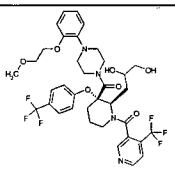
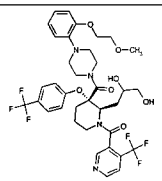
Y		681,4	3,83
Z		663,7	3,96
AA		641	7,13
AB		674	5,67
AC		626,3	5,19
AD		752,2	4,68

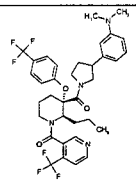
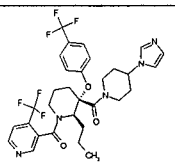
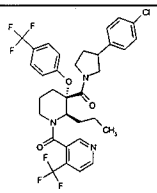
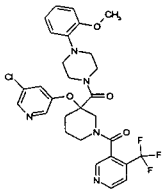
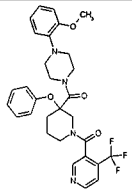
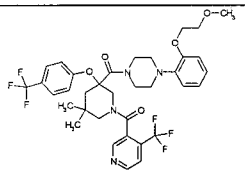
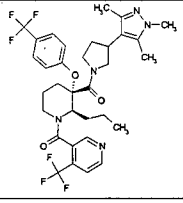
AE		699,4	3,31
AF		756,4	4,66
AG		814,4	4,28
AH		739,4	4,47
AI		786,5	4,46
AJ		781,4	3,20

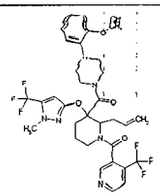
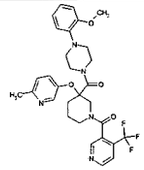
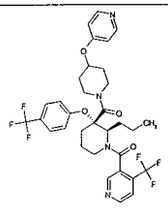
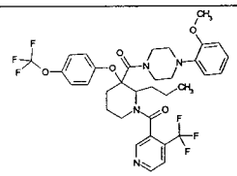
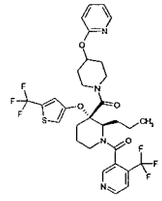
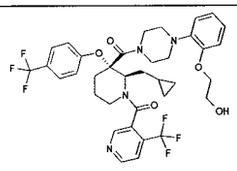
AK		742,4	4,25
AL		776,5	4,40
AM		798,5	4,30
AN		770,4	4,51
AO		674,4	4,63
AP		610,23	5,81
AQ		623,21	5,03

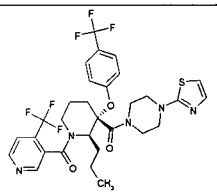
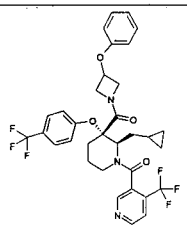
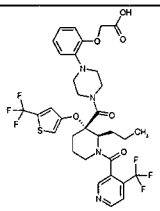
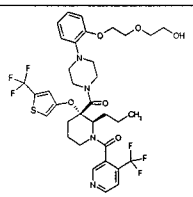
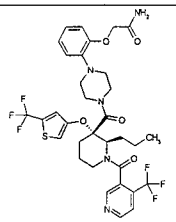
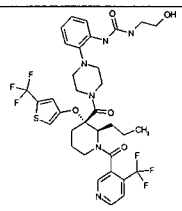
AR		665,2	5,60
AS		616,38	6,33
AT		631,19	6,12
AU		692,05	5,52
AV		768,1	2,21
AW		654,36	6,09
AX		542,3	N/D

391

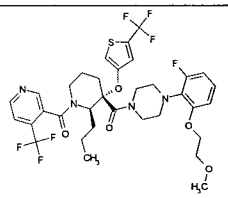
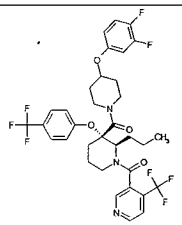
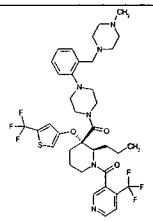
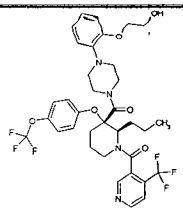
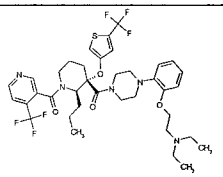
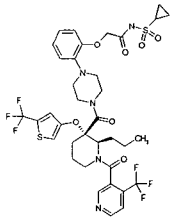
AY		710,1	5,42
AZ		647,2	5,33
BA		681,4	5,43
BB		707,34	6,49
BC		718,3	5,03
BD		755,2	1,98
BE		755,1	4,75

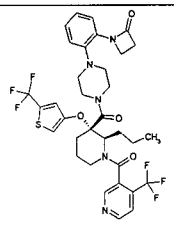
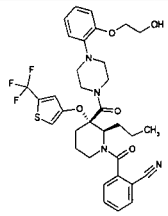
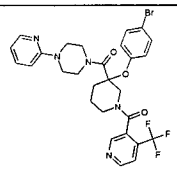
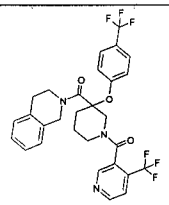
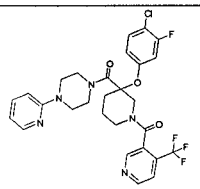
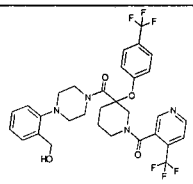
BF		677	7,47
BG		638,2	4,03
BH		668	8,52
BI		604,3	6,71
BJ		569,3	3,65
BK		709,4	4,36
BL		666	6,07

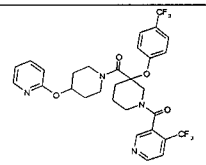
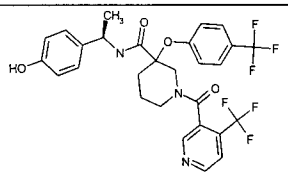
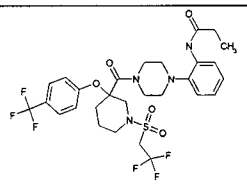
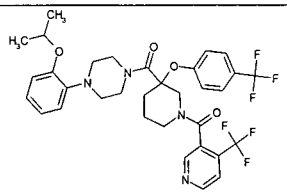
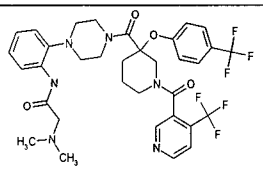
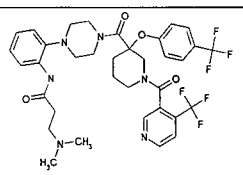
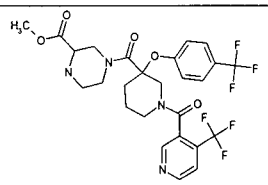
BM		681,4	4,08
BN		584,3	2,77
BO		665,6	4,00
BP		695,4	4,69
BQ		671,4	4,67
BR		721,3	N/A

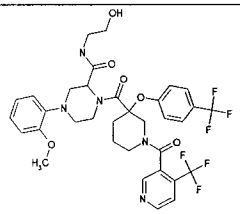
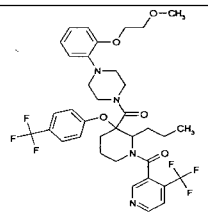
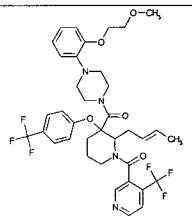
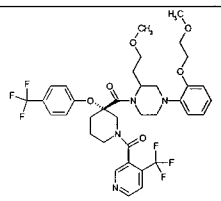
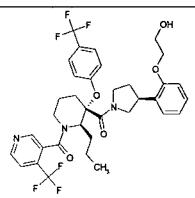
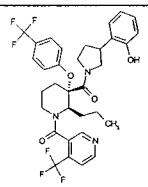
BS		656,3	4,18
BT		648,4	5,03
BU		729,4	4,31
BV		759,3	N/A
BW		728,4	4,21
BX		757,4	4,28

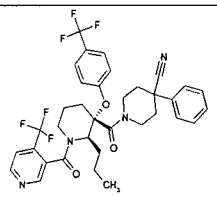
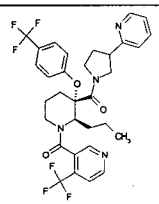
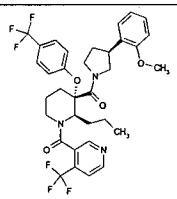
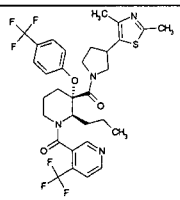
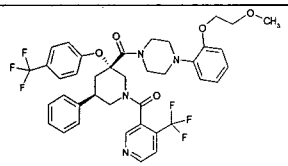
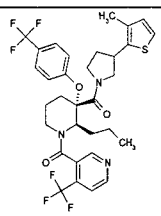
395

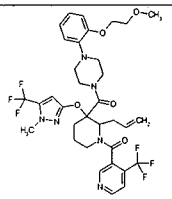
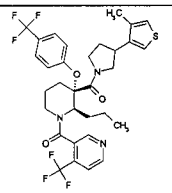
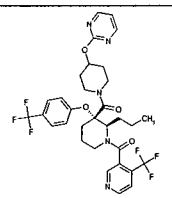
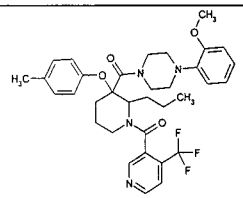
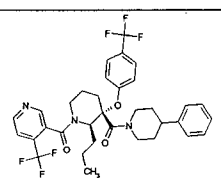
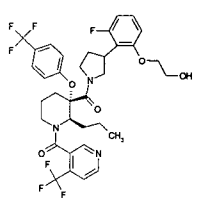
BY		747,4	5,37
BZ		700,3	7,15
CA		767,4	2,94
CB		725,4	4,09
CC		770,5	4,39
CD		832,5	4,81

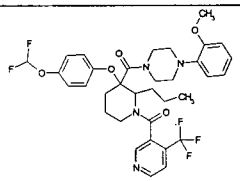
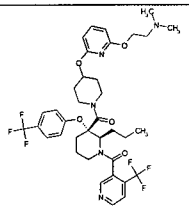
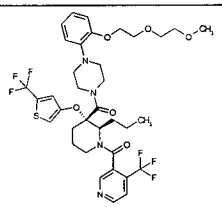
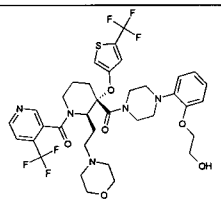
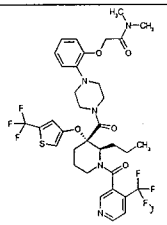
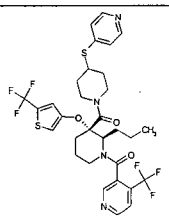
CE		724,4	5,00
CF		671,4	4,19
CG		618,21	4,00
CH		578,23	5,07
CI		592,21	3,81
CJ		637,32	5,45

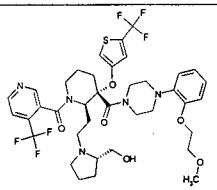
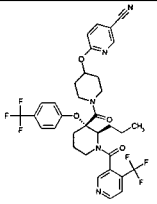
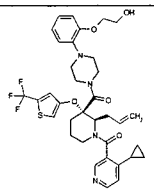
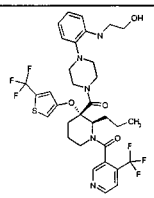
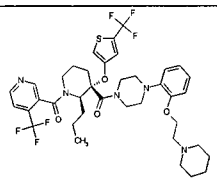
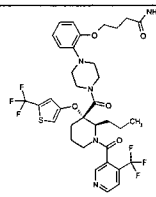
CK		623,22	6,99
CL		582,1	1,86
CM		651,2	2,18
CN		665,23	6,28
CO		707,30	4,54
CP		721,20	4,42
CQ		589,2	3,86

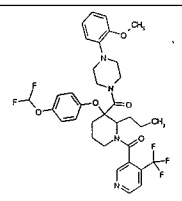
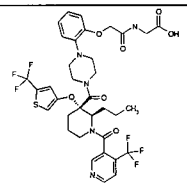
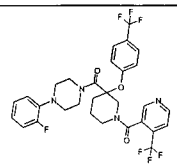
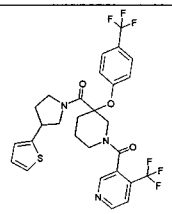
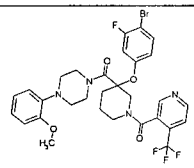
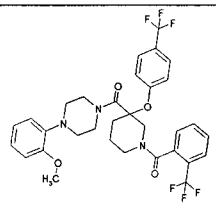
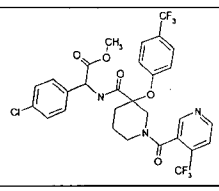
CR		724,2	N/D
CS		723,2	5,73
CT		735,4	5,96
CU		739,2	5,78
CV		694,2	5,26
CW		650	7,47

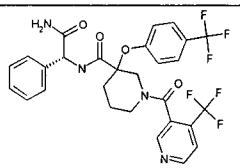
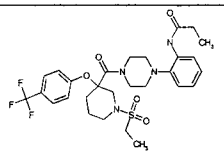
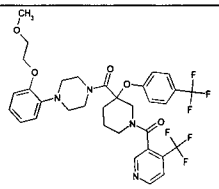
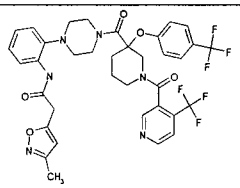
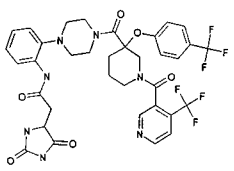
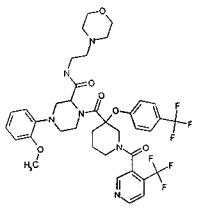
CX		673,28	5,45
CY		635	5,56
CZ		664	8,28
DA		669	6,09
DB		757,13	N/D
DC		654	8,44

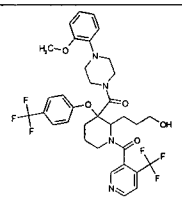
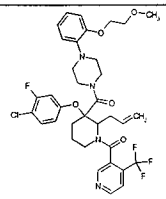
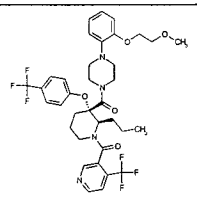
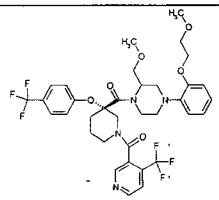
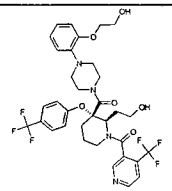
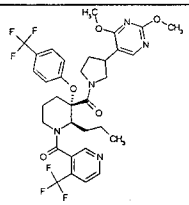
DD		725,4	3,97
DE		654	8,22
DF		666,5	4,75
DG		625,3	4,27
DH		648,6	5,44
DI		712	8,35

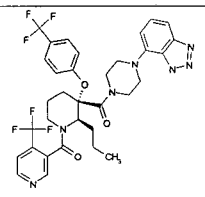
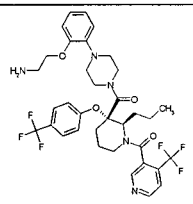
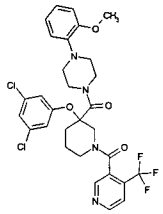
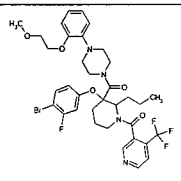
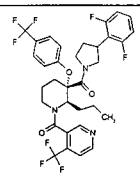
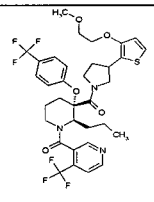
DJ		677,4	4,33
DK		752,2	4,84
DL		773,4	4,45
DM		786,4	4,11
DN		756,4	3,88
DO		687,1	4,49

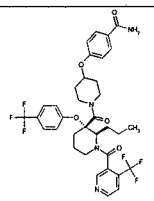
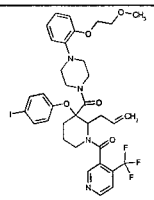
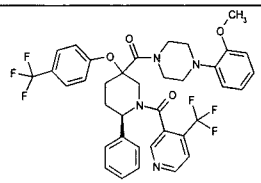
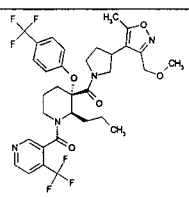
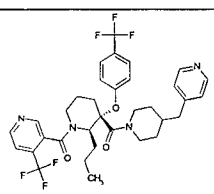
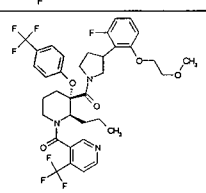
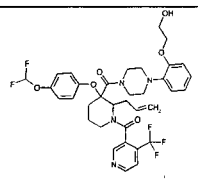
DP		814,5	4,40
DQ		690,3	6,66
DR		685,4	3,28
DS		714,4	3,89
DT		782,5	4,41
DU		756,4	4,08

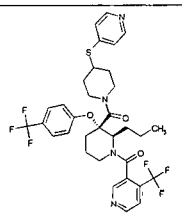
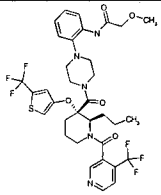
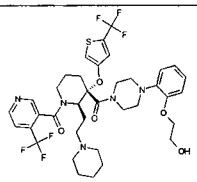
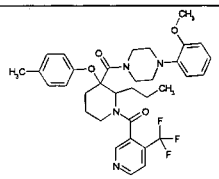
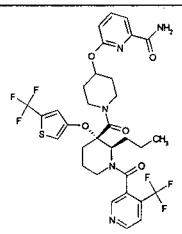
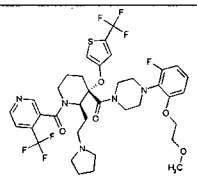
DV		677,4	4,33
DW		786,22	4,15
DX		625,25	5,92
DY		598,22	5,64
DZ		665,15	5,25
EA		636,36	6,28
EB		644,28	6,08, 6,19

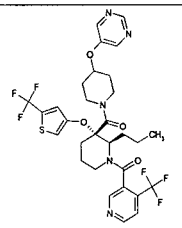
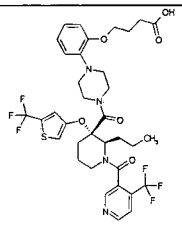
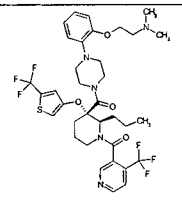
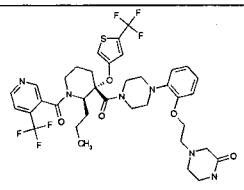
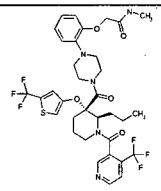
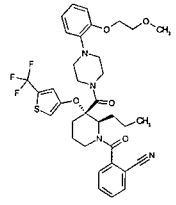
EC		595,2	1,79
ED		597,3	2,08
EF		681,28	5,60
EG		745,2	5,28
EH		762,1	4,60
EI		793,5	4,70

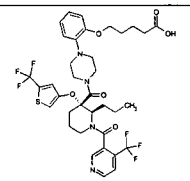
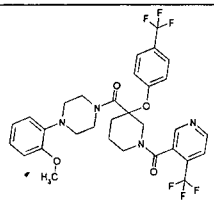
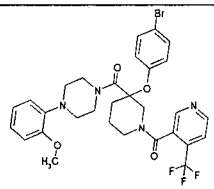
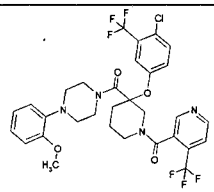
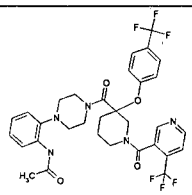
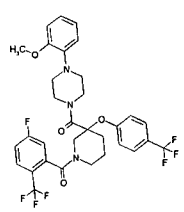
EJ		695,20	2,10
EK		705,10	2,33
EL		723,2	2,35
EM		725,2	5,65
EN		711,2	1,89
EO		696	6,78

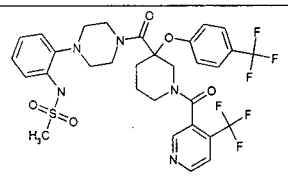
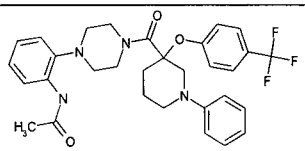
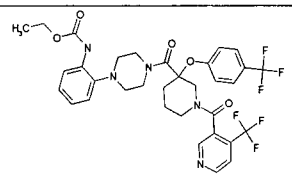
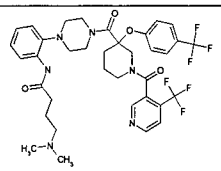
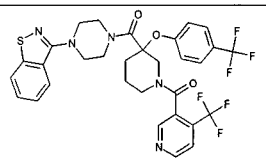
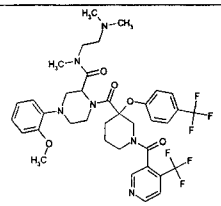
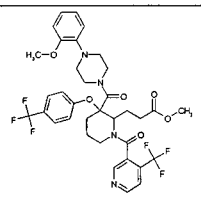
EP		690,2	5,25
EQ		708,1	4,30
ER		637,4	4,49
ES		751,2	2,37
ET		670	8,18
EU		714	7,91

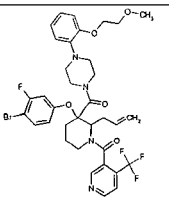
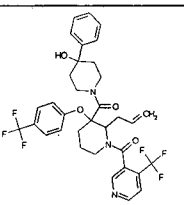
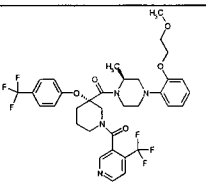
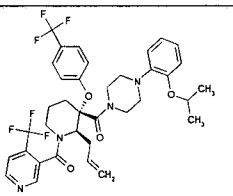
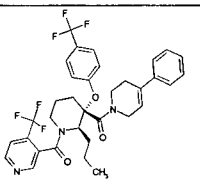
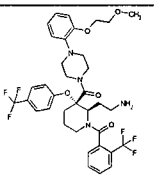
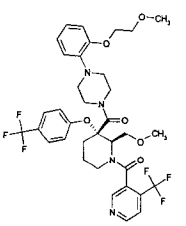
EV		707,2	5,12
EW		779,4	4,29
EX		713,12	N/A
EY		683	7,41
EZ		663,6	4,05
FA		726	8,19
FB		705,4	3,67

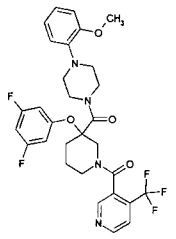
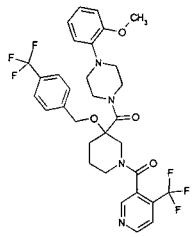
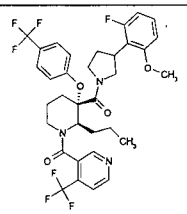
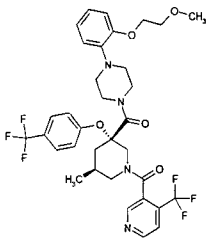
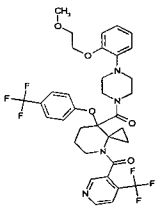
FC		681,1	4,50
FD		742,4	5,12
FE		784,5	4,21
FF		625,3	4,27
FG		714,1	5,25
FH		802,4	4,48

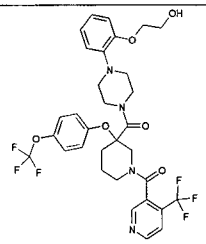
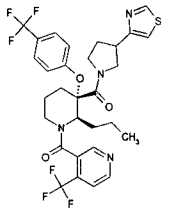
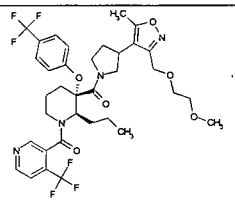
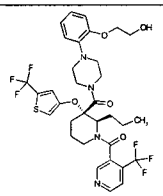
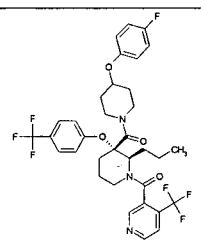
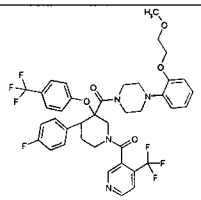
FI		672,2	5,87
FJ		757,4	4,45
FK		742,4	3,05
FL		797,5	4,18
FM		742,4	4,38
FN		685,4	4,64, 4,78

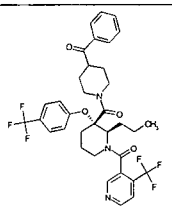
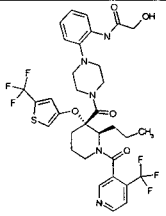
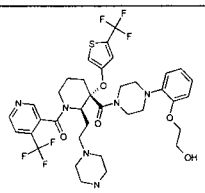
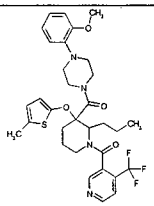
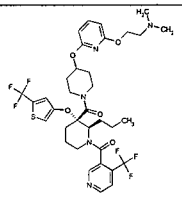
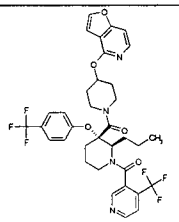
FO		771,4	4,60
FP		637,22	5,34
FQ		647	5,38
FR		671,22	5,60
FS		664,37	5,56
FT		654,29	6,29

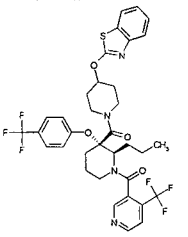
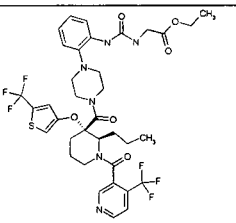
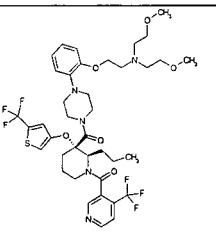
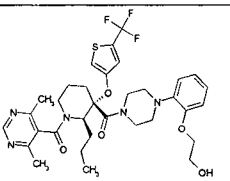
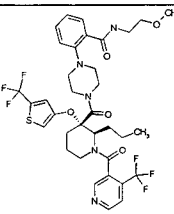
FU		700,2	2,07
FV		567,2	6,35
FW		694,35	6,20
FX		735,43	4,63
FY		664,2	6,30
FZ		765,4	4,79
GA		723,2	2,26, 2,30

GB		749,43	5,94
GC		662,3	5,49
GD		695,2	5,81
GE		705,2	6,10
GF		646,2	5,67
GG		723,2	1,67
GH		725,1	4,88

GI		605,3	4,02
GJ		651,4	4,15
GK		682	8,31
GL		695,4	4,17
GM		707,2	4,77

GN		683,4	4,32
GO		641	7,08
GP		727	7,34
GQ		715,2	5,20
GR		682,2	6,08
GS		775,17	N/D

GT		676,2	5,81
GU		728,4	4,65
GV		785,4	3,95
GW		631,3	4,41
GX		758,3	4,86
GY		705,3	6,96

GZ		721,3	7,36
HA		799,4	4,88
HB		830,45	3,54
HC		676,31	4,17
HD		756,4	4,78

Los compuestos de la invención se pueden evaluar fácilmente para determinar su actividad en la proteína HDM2 mediante métodos conocidos, tales como el ensayo de determinación de polarización por fluorescencia que mide la concentración inhibitoria que alcanza el 50% de actividad máxima (FP CI_{50}) y la

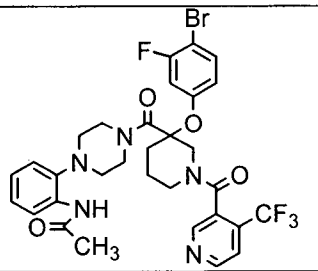
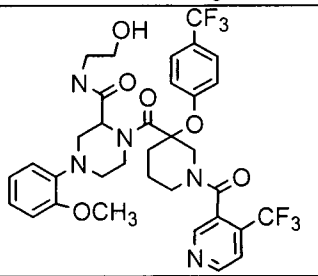
constante de disociación para la unión al inhibidor (FP Ki) [Zhang *et al., J. Analytical Biochemistry* 331: 138-146 (2004)].

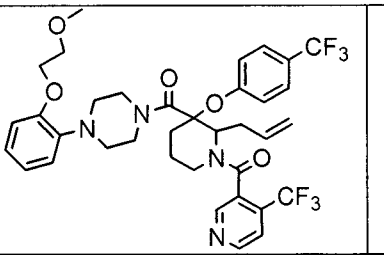
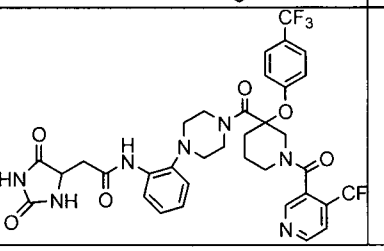
Asimismo, los compuestos se analizan para determinar su actividad en la proteína HDM2 mediante el Ensayo de Viabilidad Celular, que mide la cantidad de células viables en el cultivo después del tratamiento con el compuesto de la invención durante un determinado período de tiempo, por ejemplo, 72 horas, sobre la base de la cuantificación del ATP presente (viabilidad celular. CI_{50}). [ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® de Promega].

Los compuestos de la presente solicitud exhiben valores de FP CI_{50}, FP Ki y viabilidad celular CI_{50} de menos de aproximadamente 50,0 µM.

Las actividades inhibitorias de HDM2 para los compuestos representativos de la invención se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Compuesto Nº	Compuesto	FP CI_{50} (µM)
AU		0,51
CR		0,95

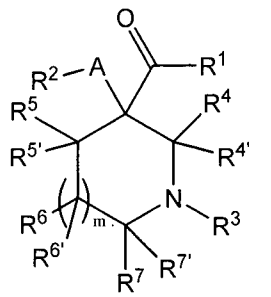
N		0,02
EH		0,271

A partir de estos resultados de ensayo, los especialistas en el arte podrán ver que los compuestos de la invención son útiles para tratar el cáncer, las enfermedades que involucran la proliferación celular anormal y las enfermedades causadas por un inadecuado funcionamiento de P53.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde:

R^1 es heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo, donde cada uno de dichos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo contiene independientemente 1-3 heteroátomos en el anillo, y además donde cada uno de dichos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula I, y asimismo donde cada uno de dichos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado del grupo Z;

o

R^1 es heteroalquilo o heteroalquenilo, donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo contiene 1-3 heteroátomos, y además donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo está unido por uno de sus

heteroátomos al carbonilo de la Fórmula I, y asimismo donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado del grupo Z;

donde cada Z, que puede ser igual o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-OR^9$, -alquil$NR^{10}R^{11}$, -alquenil$NR^{10}R^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}COR^9$, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, ciano, halógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, trihaloheteroalquilo, dihaloheteroalquilo, monohaloheteroalquilo, trihaloheteroalquenilo, dihaloheteroalquenilo, monohaloheteroalquenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heterociclenilalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, O-arilalquilo, O-arilalquenilo, -O-heteroarilo, -O-heteroarilalquilo, -O-heteroarilalquenilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclenilalquilo, -O-heterociclenilalquenilo, -O-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -O-heterociclilalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-cicloalquilalquenilo, -O-ciclenilo, -O-ciclenilalquilo, -O-ciclenilalquenilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-arilalquilo, -S-arilalquenilo, -S-heteroarilo, -S-heteroarilalquilo, -S-heteroarilalquenilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclenilalquilo, -S-heterociclenilalquenilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclilalquilo, -S-heterociclilalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -S-

cicloalquilalquenilo, -S-ciclenilo, -S-ciclenilalquilo, -S-ciclenilalquenilo, -alquil-SH, -NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquenilo, -NR^{10}-alquinilo, -NR^{10}-heteroalquilo, -NR^{10}-heteroalquenilo, -NR^{10}-arilo, -NR^{10}-arilalquilo, -NR^{10}-arilalquenilo, -NR^{10}-heteroarilo, -NR^{10}-heteroarilalquilo, -NR^{10}-heteroarilalquenilo, -NR^{10}-heterociclenilo, -NR^{10}-heterociclenilalquilo, -NR^{10}-heterociclenilalquenilo, -NR^{10}-heterociclilo, -NR^{10}-heterociclilalquilo, -NR^{10}-heterociclilalquenilo, -NR^{10}-cicloalquilo, -NR^{10}-cicloalquilalquilo, -NR^{10}-cicloalquilalquenilo, -NR^{10}-ciclenilo, -NR^{10}-ciclenilalquilo, -NR^{10}-ciclenilalquenilo, -CO-alquilo, -CO-alquenilo, -CO-alquinilo, -CO-heteroalquilo, -CO-heteroalquenilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo, -CO-arilalquenilo, -CO-heteroarilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heteroarilalquenilo, -CO-heterociclenilo, -CO-heterociclenilalquilo, -CO-heterociclenilalquenilo, -CO-heterociclilo, -CO-heterociclilalquilo, -CO-heterociclilalquenilo, -CO-cicloalquilo, -CO-cicloalquilalquilo, -CO-cicloalquilalquenilo, -CO-ciclenilo, -CO-ciclenilalquilo, -CO-ciclenilalquenilo, -SO_2-alquilo, -SO_2-alquenilo, -SO_2-alquinilo, -SO_2-heteroalquilo, -SO_2-heteroalquenilo, -SO_2-arilo, -SO_2-arilalquilo, -SO_2-arilalquenilo, -SO_2-heteroarilo, -SO_2-heteroarilalquilo, -SO_2-heteroarilalquenilo, -SO_2-heterociclenilo, -SO_2-heterociclenilalquilo, -SO_2-heterociclenilalquenilo, -SO_2-heterociclilo, -SO_2-heterociclilalquilo, -SO_2-heterociclilalquenilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-cicloalquilalquilo, -SO_2-cicloalquilalquenilo, -SO_2-ciclenilo, -SO_2-ciclenilalquilo, -SO_2-ciclenilalquenilo, espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo, espiroarilo, donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heterociclenilalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, O-arilalquilo, O-arilalquenilo, -O-heteroarilo, -O-heteroarilalquilo, -O-heteroarilalquenilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclenilalquilo, -O-heterociclenilalquenilo, -O-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -O-heterociclilalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-cicloalquilalquenilo, -O-ciclenilo, -O-ciclenilalquilo, -O-ciclenilalquenilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-arilalquilo, -S-arilalquenilo, -S-heteroarilo, -S-heteroarilalquilo, -S-heteroarilalquenilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclenilalquilo, -S-heterociclenilalquenilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclilalquilo, -S-heterociclilalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -S-cicloalquilalquenilo, -S-ciclenilo, -S-ciclenilalquilo, -S-ciclenilalquenilo, -alquil-SH, -NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquenilo, -NR^{10}-alquinilo, -NR^{10}-heteroalquilo, -NR^{10}-heteroalquenilo, -NR^{10}-arilo, -NR^{10}-arilalquilo, -NR^{10}-arilalquenilo, -NR^{10}-heteroarilo, -NR^{10}-heteroarilalquilo, -NR^{10}-heteroarilalquenilo, -NR^{10}-heterociclenilo, -NR^{10}-heterociclenilalquilo, -NR^{10}-heterociclenilalquenilo, -NR^{10}-heterociclilo, -NR^{10}-heterociclilalquilo, -NR^{10}-heterociclilalquenilo, -NR^{10}-cicloalquilo, -NR^{10}-cicloalquilalquilo, -NR^{10}-cicloalquilalquenilo, -NR^{10}-ciclenilo, -NR^{10}-ciclenilalquilo, -NR^{10}-ciclenilalquenilo, -CO-alquilo, -CO-alquenilo, -CO-alquinilo, -CO-heteroalquilo, -CO-heteroalquenilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo, -CO-arilalquenilo, -CO-heteroarilo, -CO-heteroarilalquilo, -CO-heteroarilalquenilo, -CO-heterociclenilo, -CO-heterociclenilalquilo, -CO-heterociclenilalquenilo, -CO-heterociclilo, -CO-heterociclilalquilo, -CO-heterociclilalquenilo, -CO-cicloalquilo, -CO-cicloalquilalquilo, -CO-cicloalquilalquenilo, -CO-ciclenilo, -CO-ciclenilalquilo, -CO-ciclenilalquenilo,

$-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-alquenilo, $-SO_2$-alquinilo, $-SO_2$-heteroalquilo, $-SO_2$-heteroalquenilo, $-SO_2$-arilo, $-SO_2$-arilalquilo, $-SO_2$-arilalquenilo, $-SO_2$-heteroarilo, $-SO_2$-heteroarilalquilo, $-SO_2$-heteroarilalquenilo, $-SO_2$-heterociclenilo, $-SO_2$-heterociclenilalquilo, $-SO_2$-heterociclenilalquenilo, $-SO_2$-heterociclilo, $-SO_2$-heterociclilalquilo, $-SO_2$-heterociclilalquenilo, $-SO_2$-cicloalquilo, $-SO_2$-cicloalquilalquilo, $-SO_2$-cicloalquilalquenilo, $-SO_2$-ciclenilo, $-SO_2$-ciclenilalquilo, $-SO_2$-ciclenilalquenilo, espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo, espiroarilo, puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, hidroxilo, carboxilo, $-CO_2$-alquilo, $-CO-NR^8R^9$, $-NR^8COR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $-NR^8CONR^8R^9$, $-NR^8CO_2R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-alquilNR^8R^9$, $-alquenilNR^8R^9$, $-NR^8R^9$, -heteroalquilo, heteroalquenilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, -trihaloheteroalquilo, dihaloheteroalquilo, monohaloheteroalquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, hidroxialcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, -S-alquil-S-alquilo, -S-alquil-O-alquilo, -O-alquil-S-alquilo, -S-alquil-(S-alquil)$_b$-S-alquilo, -S-alquil-(O-alquil)$_b$-S-alquilo, -O-alquil-(S-alquil)$_b$-O-alquilo, -S-alquil-(S-alquil)$_b$-O-alquilo, -O-alquil-(S-alquil)$_b$-S-alquilo, -S-alquil-(S-alquil-O-alquil)$_b$-S-alquilo, -O-alquil-(S-alquil-O-alquil)$_b$-O-alquilo, SH-alcoxialcoxilo, -S-alquil-S-alquil-SH, -S-alquil-(S-alquil)$_b$-SH, -O-alquil-S-alquil-SH, -O-alquil-(S-alquil)$_b$-SH, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,

ciclenilalquilo, arilalquilo, -O-alquil-NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquil-O-alquilo y –NR^{10}-alquil-NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquil-S-alquilo, -S-alquil-NR^{10}-alquilo, -NR^{10}-alquil-$(NR^{10}$-alquil$)_b$-NR^{10}-alquilo,

además donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo,-NH_2, -N(alquilo)$_2$, -N(alquenilo)$_2$, -NHalquilo, -NHalquenilo, -NH-alquil-O-alquilo, -NH-alquenil-O-alquilo, -alquil-S-alquilo, -alquil-O-alquilo, -alquenil-O-alquenilo, -alquil-O-alquenilo, -alquenil-S-alquilo, -alquenil-S-alquenilo, trifluroalquilo, difluroalquilo, monofluroalquilo, alcoxi, -S-alquilo, -alquil-S-alquilo, alcoxialquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, -alquilN(alquilo)$_2$, -alquilNHalquilo, -alquil-NH_2, -alquenil-N(alquilo)$_2$, -alquil-N(alquenilo)$_2$, -alquil-Nalquil(alquenilo), -alquenil-NH_2, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, -alquil-SH, -alquenil-SH, -alquilCO_2H, -alquilCO_2alquilo, -alquilCONHalquilo, -alquil$CONH_2$, -alquilCON(alquilo)$_2$, -alquilCON(alquenilo)$_2$, donde cada uno de dichos cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialcoxi, -S-alquil-S-alquilo, hidroxialquilo, -alquilSH, hidroxialquenilo, -alquil-NH_2, -alquil-N(alquil)$_2$ y -alquilNHalquilo,

b es 0-3;

R^{10} y R^{11}, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alquenoxialquilo, alquinoxialquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquenoxialquilo, ariloxialquilo, heterocicloalcoxialquilo, heterocicloalquenoxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, ciclenilalcoxialquilo, arilalcoxialquilo, heterociclilalcoxialquilo, heterociclenilalcoxialquilo, heteroarilalcoxialquilo, -alquil-S-alquilo, -alquil-S-alquenilo, -alquil-S-alquinilo, -alquil-S-cicloalquilo, -alquil-S-ciclenilo, -alquil-S-arilo, -alquil-S-heterociclilo, -alquil-S-heterociclenilo, -alquil-S-heteroarilo, -alquil-S-cicloalquilalquilo, -alquil-S-ciclenilalquilo, -alquil-S-arilalquilo, -alquil-S-heterociclilalquilo, -alquil-S-heterociclenilalquilo, -alquil-S-heteroarilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, -alquil-SH, -alquenil-SH, -alquilNH_2, -alquenilNH_2, -COR^9, -CO_2alquilo, -CO_2alquenilo,-alquilN(alcoxi)$_2$, -alquilNHalcoxi, -$CONHSO_2$alquilo, -$CONHSO_2$alquenilo, -CONalquilSO_2alquilo, -CONHalquilo, -CONHalquenilo, -alquilCO_2alquilo, -alquilCONHalquilo, -alquil$CONH_2$, -alquilCON(alquilo)$_2$, -alquilCON(alquenilo)$_2$, -alquilCO_2H, -alquilN(alquilo)$_2$, -alquilNHalquilo, -alquil-NH_2, -alquenil-N(alquilo)$_2$, -alquil-N(alquenilo)$_2$, -alquil-Nalquil(alquenilo), -alquenil-NH_2,

donde cada uno de dichos cicloalquilo, ciclenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquenoxialquilo, ariloxialquilo, heterocicloalcoxialquilo, heterocicloalquenoxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, ciclenilalcoxialquilo, arilalcoxialquilo, heterociclilalcoxialquilo,

heterociclenilalcoxialquilo, heteroarilalcoxialquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, hidroxilo, -SH, $-NH_2$, $-N(alquilo)_2$, $-N(alquenilo)_2$, $-N(alcoxialquilo)_2$, trifluroalquilo, difluroalquilo, monofluroalquilo, alcoxi, -S-alquilo, halógeno, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, -alquilSH, $-COR^9$, $-SO_2R^9$, heteroalquilo, alcoxialcoxi, -S-alquil-S-alquilo, $-alquilNH_2$, -alquil-$N(alquilo)_2$ y -alquilNHalquilo,

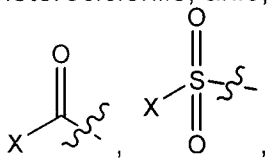
además donde, en cualquier $-NR^{10}R^{11}$ en la Fórmula I, dichos R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente unidos con el N de dicho $-NR^{10}R^{11}$ para formar un anillo cíclico;

A es O, CR^8R^9, S, SO_2, NR^{10} o CO;

m es 0-2;

R^2 es arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, cicleniloxi, cicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicleniloxi, heterocicliloxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-cicloalquilo, -S-ciclenilo, -S-arilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclenilo, -S-heteroarilo, -S-trifluroalquilo, -S-difluroalquilo, -S-monofluroalquilo, S-

trifluroalquenilo, -S-difluroalquenilo, -S-monofluroalquenilo, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^3 es  , -O-X, $-NR^{10}$-X, -S-X, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo, donde X se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, ciclenilalquilo, heterociclenilalquilo, alquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, alquenilo o alquinilo,

además donde cada uno de dichos X, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, cicleniloxi, cicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicleniloxi, heterocicliloxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-NR^{10}COR^9$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-cicloalquilo, -S-ciclenilo, -S-arilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclenilo, -S-heteroarilo, -S-trifluroalquilo, -S-difluroalquilo, -S-monofluroalquilo, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^4 o $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, $-alquilCO_2R^9$, $alquilOCOR^9$, $-alquilNR^{10}COR^9$, hidroxialquenilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo,

aminoalquilo, aminoalquenilo, alquil$NR^{10}R^{11}$, alquenil$NR^{10}R^{11}$, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, cicloalquilalquinilo, ciclenilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterocilenilalquilo, heterociclenilalquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo y heteroarilalquenilo, donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilCO_2R^9, alquil$OCOR^9$, -alquil$NR^{10}COR^9$, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, aminoalquilo, aminoalquenilo, alquil$NR^{10}R^{11}$, alquenil$NR^{10}R^{11}$, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, ciclenilalquilo, ciclenilalquenilo, cicloalquilalquinilo, ciclenilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterocilenilalquilo, heterociclenilalquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo y heteroarilalquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, cicleniloxi, cicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicleniloxi, heterocicliloxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, -$CONR^{10}R^{11}$, -$COOR^9$, -$OCOR^9$, -$NR^{10}COR^9$, cicloalquilo, heterociclilo, -$NR^{10}R^{11}$, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-cicloalquilo, -S-ciclenilo, -S-arilo, -S-heterociclilo, -S-heterociclenilo, -S-heteroarilo, -S-trifluroalquilo, -S-difluroalquilo, -S-monofluroalquilo, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

o

donde R^4 y $R^{4'}$ o R^5 y $R^{5'}$ o R^6 y $R^{6'}$ o R^7 y $R^{7'}$, junto con el carbono al cual cada uno está unido, independientemente forman un grupo espirocíclico, donde

dicho grupo espirocíclico puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, monohaloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, alquenilo, trifluroalcoxi, difluroalcoxi, monofluroalcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, carboxilo, $-CONR^{10}R^{11}$, $-COOR^{9}$, $-OCOR^{9}$, $-NR^{10}COR^{9}$, cicloalquilo, heterociclilo, $-NR^{10}R^{11}$, alquiltio, trifluroalquiltio, difluroalquiltio, monofluroalquiltio, ciclenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^4 y R^1, junto con los átomos a los cuales cada uno está unido, se pueden ciclar para formar, junto con el anillo original, un heterociclilo fusionado o heterociclenilo fusionado, donde cada uno de dichos heterociclilo fusionado o heterociclenilo fusionado puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo Z;

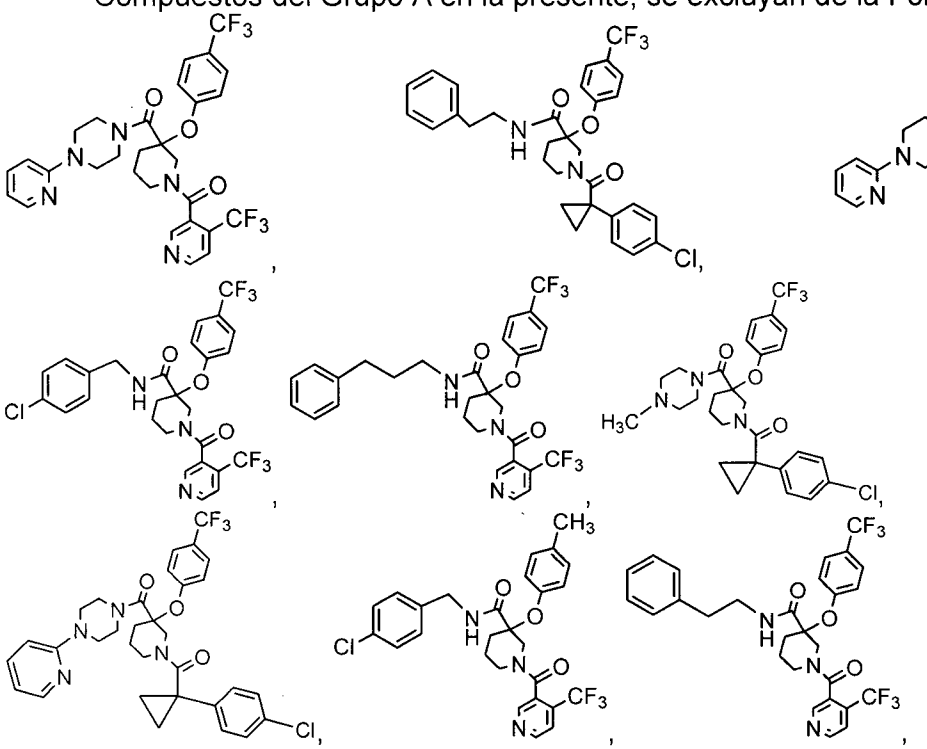
R^5, $R^{5'}$, R^7 o $R^{7'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, -S-alquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquil$NR^{10}R^{11}$, trihaloalquilo, dihaloalquilo, monohaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, heterociclilalquilo o heterociclenilalquilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ciclenilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados

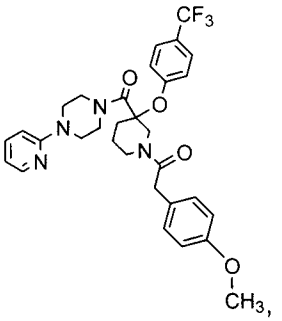
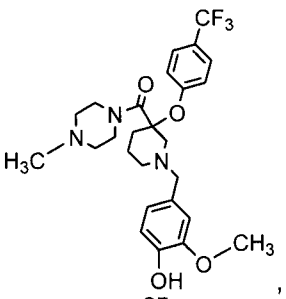
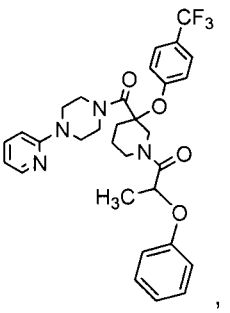
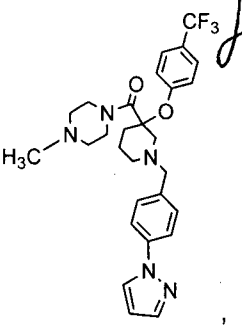
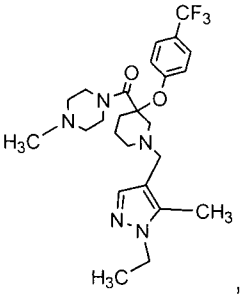
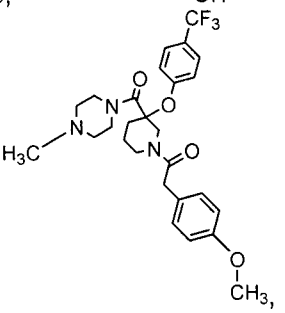
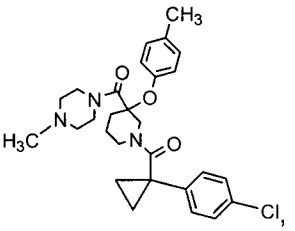
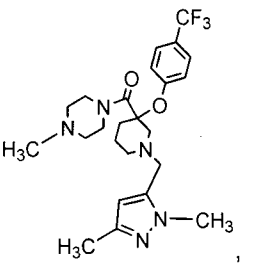
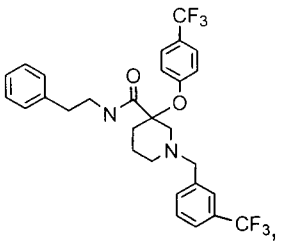
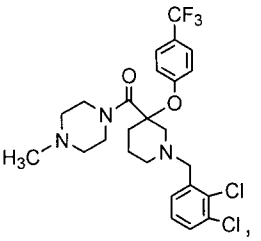
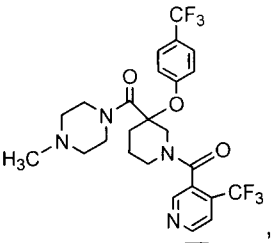
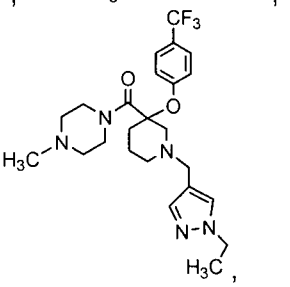
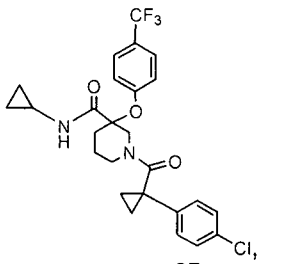
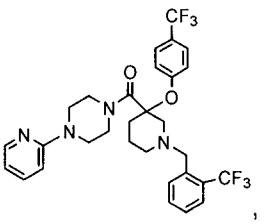
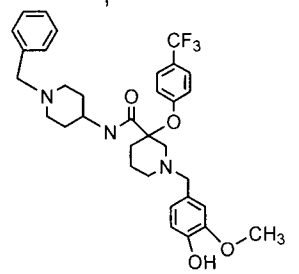
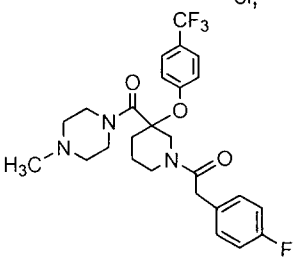
independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, hidroxilo, -SH, -NH2, halógeno, trifluroalquilo, difluroalquilo y monofluroalquilo;

R^6 o $R^{6'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo y monohaloalquilo;

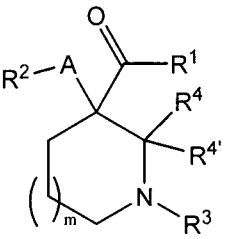
R^6 y R^7 o R^5 y R^6 o R^5 y R^7, junto con el carbono al cual cada uno está unido, se pueden ciclar independientemente para formar un cicloalquilo, ciclenilo, heterociclilo o heterociclenilo fusionado junto con el anillo original;

con la condición de que los siguientes compuestos, identificados como Compuestos del Grupo A en la presente, se excluyan de la Fórmula I:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

,
o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dichos compuestos.

2. Un compuesto de Fórmula II:



Formula II

o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, donde:

R^1 es heterociclilo o heterociclenilo, donde cada uno de dichos heterociclilo o heterociclenilo contiene independientemente 1-3 heteroátomos en el anillo, y además donde cada uno de dichos heterociclilo o heterociclenilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula II, y asimismo donde cada uno de dichos heterociclilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un Z;

o

R^1 es heteroalquilo o heteroalquenilo, donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo contiene 1-3 heteroátomos, y además donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo está unido por uno de sus heteroátomos al carbonilo de la Fórmula II, y asimismo donde cada uno de dichos heteroalquilo o heteroalquenilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con al menos un Z;

donde cada Z, que puede ser igual o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, amida, amina, éster, ciano, halógeno, carboxilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-

alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, alquiltio, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-heteroalquilo, -NH-heteroalquenilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-cicloalquilo, -NH-cicloalquenilo, espiroheteroarilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo, espirociclenilo, espiroarilo,

donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-heteroalquilo, -O-heteroalquenilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, alquiltio, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-heteroalquilo, -S-heteroalquenilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-heteroalquilo, -NH-heteroalquenilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-cicloalquilo, -NH-cicloalquenilo, espiroheterociclenilo, espiroheterociclilo, espirocicloalquilo o espirociclenilo,

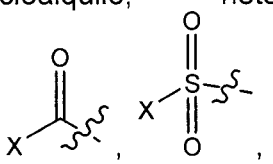
puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, éter, tioéter, hidroxilo, carboxilo, éster, amida, amina, -heteroalquilo, -heteroalquiltrihaloalquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, -CN, hidroxialquil sulfonamida, urea, carbamato, $-NCO_2$alquenilo, $-NCO_2$alquilo, $-NCO_2$alquinilo, $-NH-SO_2CH_2CF_3$, -NH-

SO_2CH_3, alcoxialcoxi, alquiltioalquiltio, alcoxialquiltio, alquiltioalcoxi, -O-alquil-NH-alquilo, -NH-alquil-O-alquilo y -NH-alquil-NH-alquilo;

A es O, CH_2, S, SO_2, NH o CO;

m es 0-2;

R^2 es arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, ciclenilo o heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloheteroalquilo, dihaloheteroalquilo, haloheteroalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, trihaloheteroalquenilo, dihaloheteroalquenilo, haloheteroalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, heteroalquilo, carboxilo, amida, amina, éster, alquenilo, heteroalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -NH-alquilo, alquiltio, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo y alquinilo;

R^3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclenilalquilo,  , -O-X o -N-X, donde X es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclenilalquilo, alquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, alquenilo o alquinilo,

donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclenilalquilo y X puede estar

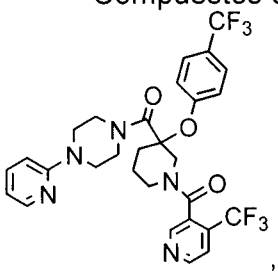
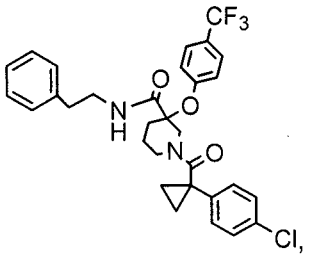
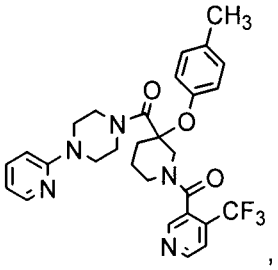
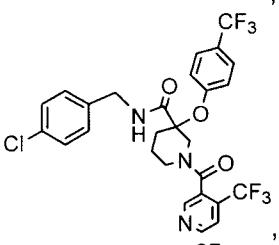
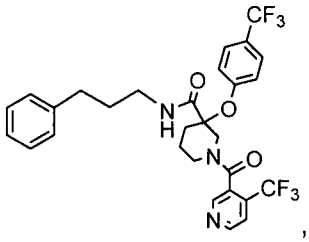
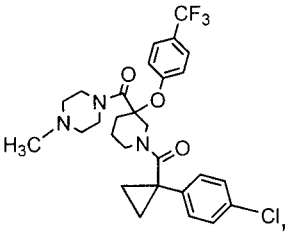
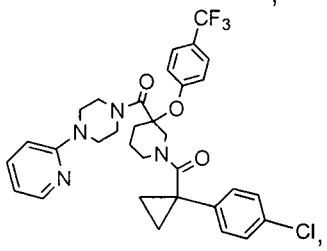
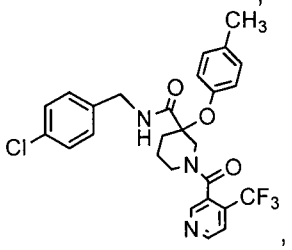
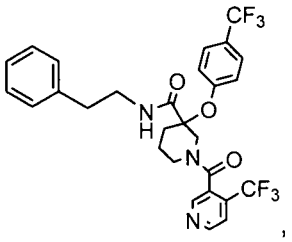
no sustituido o sustituido con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carboxilo, amida, amina, éster, heteroalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -NH-alquilo, alquiltio, -NH-alquenilo, -SH-alquenilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo, alquinilo o heteroaquinilo;

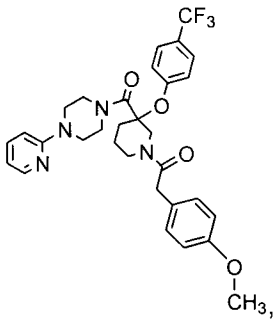
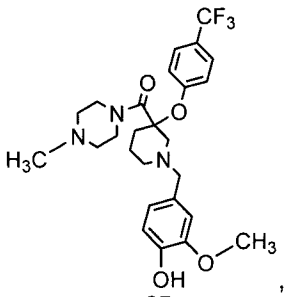
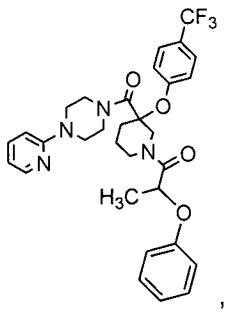
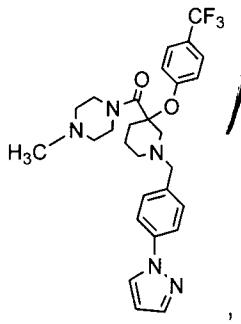
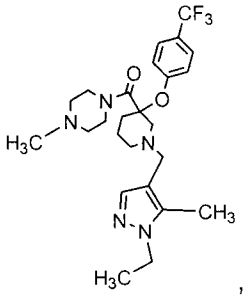
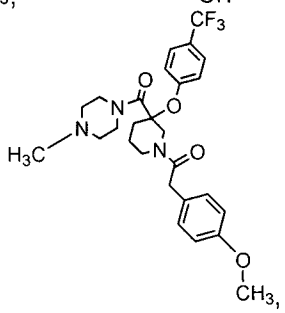
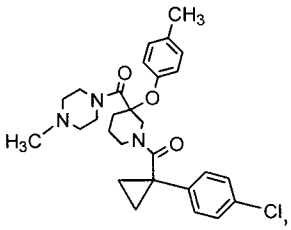
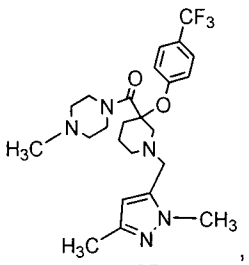
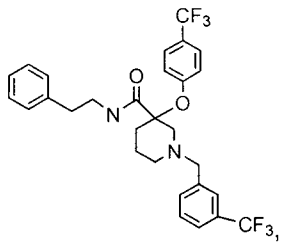
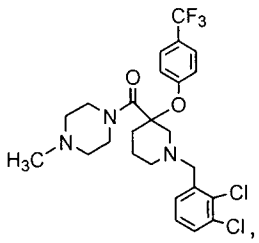
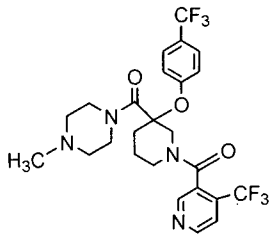
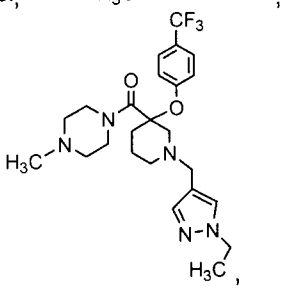
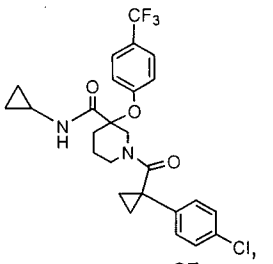
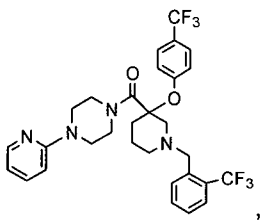
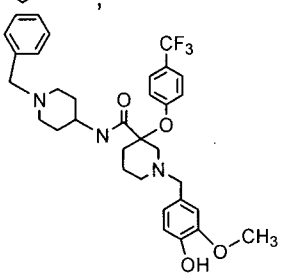
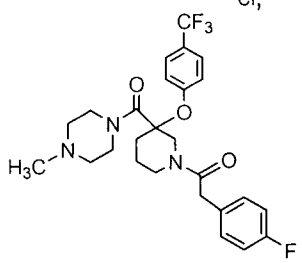
R^4 o $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilalquiléster, éter, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo, amina, hidroxilo, carboxilo, CN, éster o amida,

donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, hidroxialquilo, -alquilalquiléster, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido de manera independiente con uno o varios restos, donde cada resto se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trihaloalquilo, dihaloalquilo, haloalquilo, trihaloalquenilo, dihaloalquenilo, haloalquenilo, halógeno, CN, hidroxilo, tiohidroxilo, amina, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carboxilo, amida, amina, éster, heteroalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -NH-alquilo, alquiltio, -NH-alquenilo, -SH-alquenilo, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo, alquinilo o heteroaquinilo;

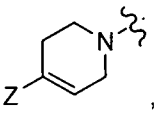
o

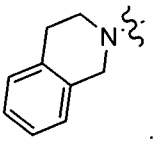
R^4 y $R^{4'}$, junto con el carbono al cual están unidos, se pueden ciclar para formar un espirociclilo, espiroheterociclilo, espirociclenilo o espiroheterociclenilo, con la condición de que los siguientes compuestos, que se identifican como Compuestos del Grupo A en la presente, se excluyan de la Fórmula II:

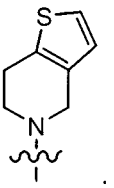

,

,

,

,

,

,

,

,

,

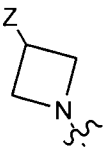

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dichos compuestos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde, R^1 es heterociclenilo, donde dicho heterociclenilo está no sustituido o sustituido con arilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es fenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  .

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  .

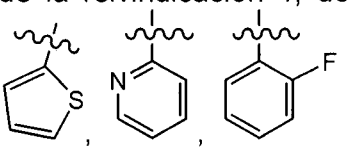
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es –O-fenilo.

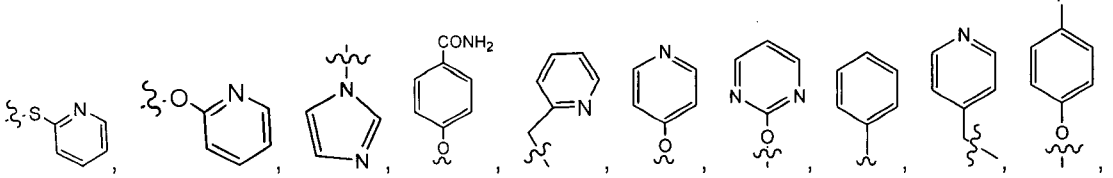
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es heterociclilo sustituido con Z, donde Z es fenilo, además donde dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, –S-heterorarilo, heterociclilo, -O-heterociclilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, heterociclilalquilo, -NHCONHalquilCOOalquilo, -O-alquilCONR^{10}R^{11}, -O-alquilNR^{10}R^{11}, -O-alquilCONSO$_2$R^9, -NCOalquilcarboxilo, -CONHalquil-O-alquilo, -O-heterociclilalquilo, donde dicho heterociclilalquilo está no sustituido o sustituido con hidroxialquilo, y asimismo donde R^{10} y R^{11} se

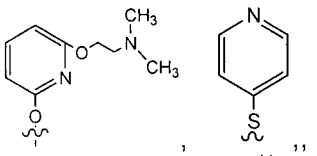
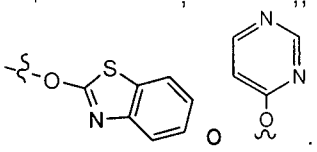
seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo;

b es 1.

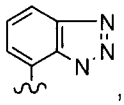
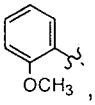
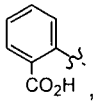
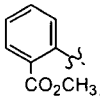
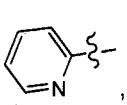
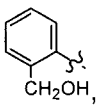
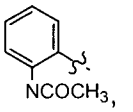
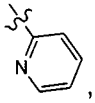
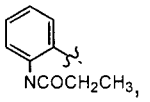
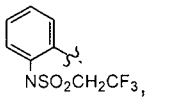
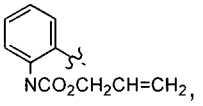
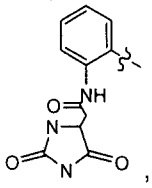
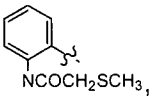
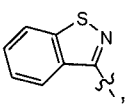
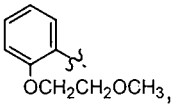
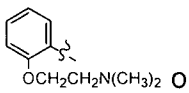
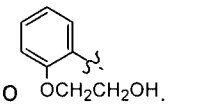
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo sustituido con Z, donde Z es fenilo, donde dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, –S-heterorarilo, heterociclilo, -O-heterociclilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxi(alcoxi)$_b$alcoxilo, hidroxialcoxialcoxilo, heterociclilalquilo, -NHCONHalquilCOOalquilo, -O-alquilCONR^{10}R^{11}, -O-alquilNR^{10}R^{11}, -O-alquilCONSO$_2$R^9, -NCOalquilcarboxilo, -CONHalquil-O-alquilo, -O-heterociclilalquilo, donde dicho heterociclilalquilo está no sustituido o sustituido con hidroxialquilo, además donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, y asimismo donde b es 1.

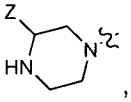
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es heterociclilo sustituido con Z, donde Z es  , , o -O-piridinilo, donde dicho –O-piridinilo puede estar no sustituido o sustituido con -CONH$_2$.

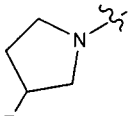
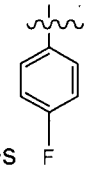
11. El compuesto de la reivindicación 1, donde, R^1 es  , donde Z es 

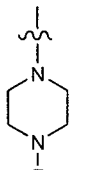
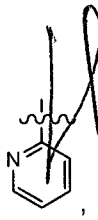



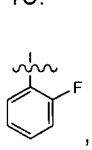
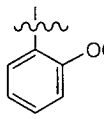
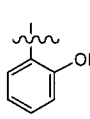
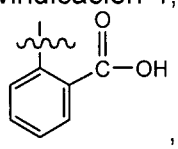
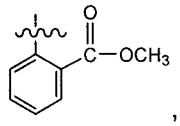
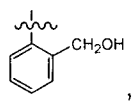
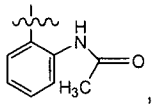
12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es

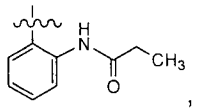
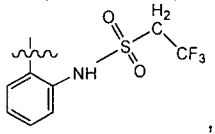
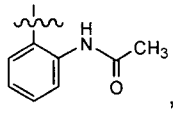
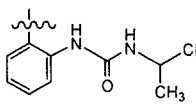
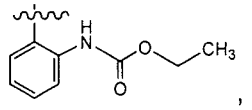


















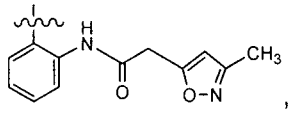
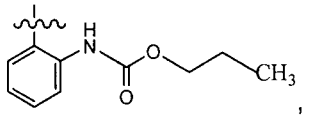
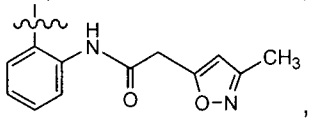
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es $-CO_2CH_3$.

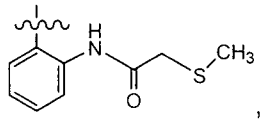
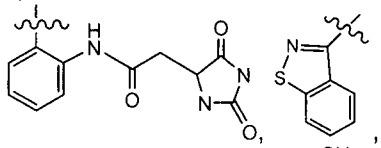
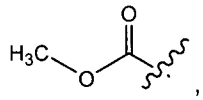
14. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es  o  .

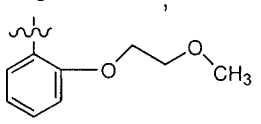
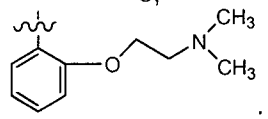
15. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es  ,

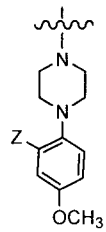
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

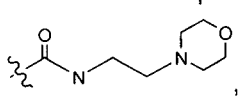
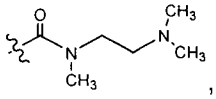
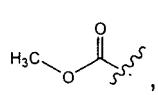
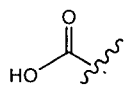
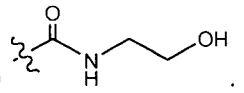
 ,  ,  ,  ,  ,

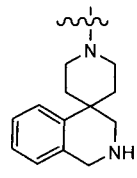
 ,  ,  ,

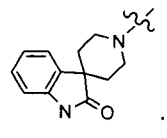
 ,  ,  ,

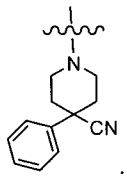
 , o  .

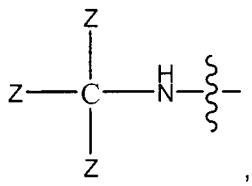
16. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde Z es

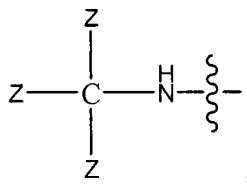
 ,  ,  ,  o  .

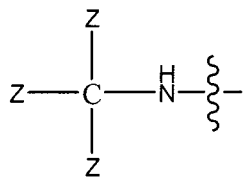
17. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  .

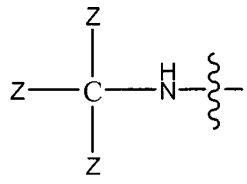
18. El compuesto de la reivindicación 1, dondee R^1 es  .

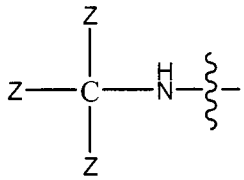
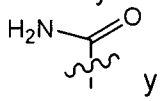
19. El compuesto de la reivindicación 1, dondee R^1 es  .

20. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metiléster y fenilo sustituido en su posición para con cloro.

21. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fenilo sustituido en su posición para con hidroxilo.

22. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo sustituido en su posición para con hidroxilo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y arilo no sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es  , donde cada Z es diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  y fenilo.

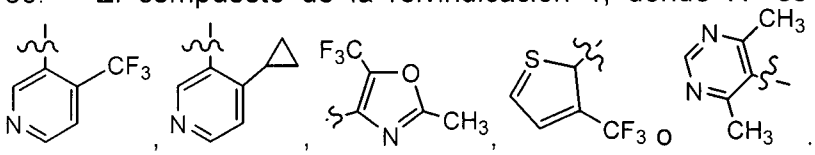
25. El compuesto de la reivindicación 1, donde A es O.

26. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es heteroarilo o arilo, donde dicho heteroarilo o arilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en trifluroalquilo, difluroalquilo, -O-trifluroalquilo, -S-trifluroalquilo, -O-difluroalquilo, alquilo y halógeno.

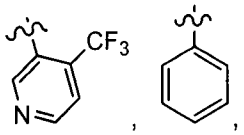
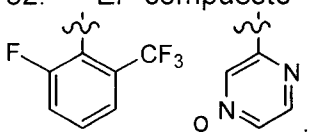
27. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es tiofeno, fenilo o 4-*H*-pirazol, donde dicho tiofeno, 4-*H*-pirazol o fenilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, que puede ser igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en triflurometilo, diflurometilo, -O-triflurometilo, -S-triflurometilo, -O-diflurometilo, metilo, R, Br, Cl y I.

28. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es –CO-X o $–SO_2$-X, donde X es heteroarilo, arilalquilo, arilo, alquilo o trifluroalquilo, donde dicho heteroarilo o arilalquilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, seleccionado independientemente del grupo que consiste en trifluroalquilo, halógeno y cicloalquilo.

29. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es –CO-X o $–SO_2$-X, donde X es piridinilo, oxazolilo, tiofeno, pirimidinilo, fenilmetilo, fenilo, 2,2-dimetilpropilo, etilo o trifluroetilo, donde cada uno de dichos piridinilo, oxazolilo, tiofeno, pirimidinilo o fenilmetilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un resto, seleccionado independientemente del grupo que consiste en triflurometilo, metilo, cloro y ciclopropilo.

30. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es –CO-X, donde X es 

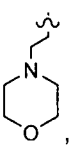
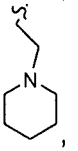
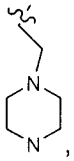
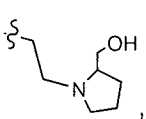
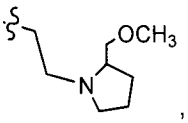
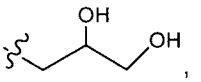
31. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es $–SO_2$-X, donde X es etilo o trifluroetilo.

32. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es  , ,  .

33. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 o $R^{4'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, heterociclilalquilo, -alquilNR^8R^9, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alquilesteralquilo y alcoxialquilo, donde cada uno de dichos heterociclilalquilo, hidroxialquilo o alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo e hidroxilo, además donde

dichos R^{10} y R^{11}, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

34. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 y $R^{4'}$, junto con el carbono al cual están unidos, forman un espirociclopropilo.

35. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 o $R^{4'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, propilo, propenilo, butenilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, metilesteretilo,  ,  ,  ,  ,  ,  , $-CH_2CH_2N(etil)_2$, $-CH_2CH_2N(metilo)_2$, $-CH_2CH_2$-OH,  ,  y $-CH_2OCH_3$.

36. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 y el nitrógeno de R^1 unido al carbonilo unido al anillo original, junto con el carbono al cual cada uno está unido, forman un anillo piperidin-2-ona fusionado.

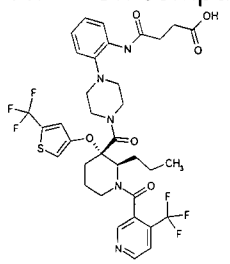
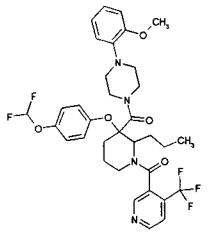
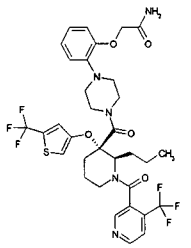
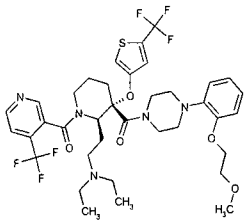
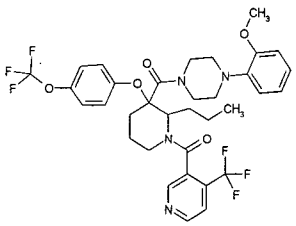
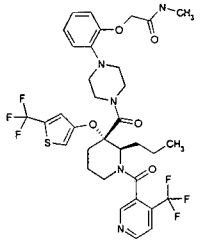
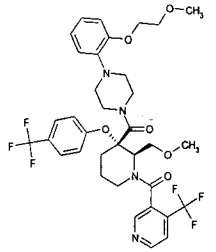
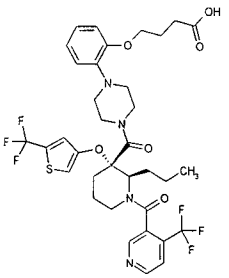
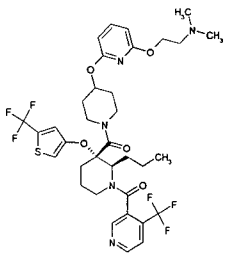
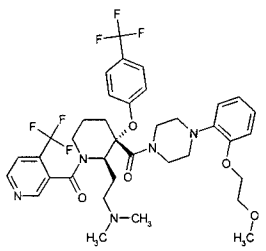
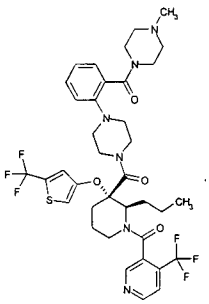
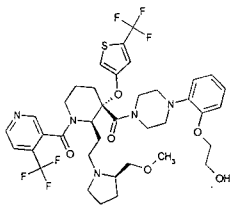
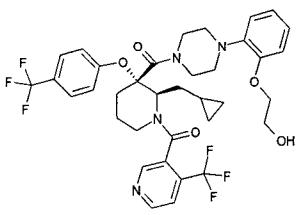
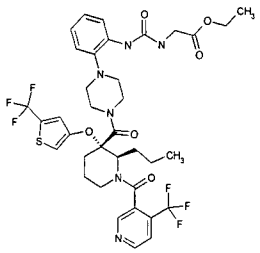
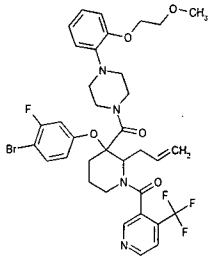
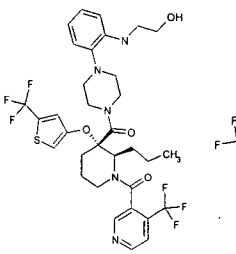
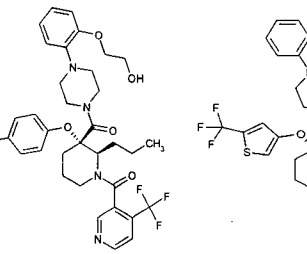
37. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente hidrógeno.

38. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^7 o $R^{7'}$ es fenilo.

39. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^6 y R^7, junto con los carbonos a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopropilo fusionado.

40. El compuesto de la reivindicación 1, donde m es 1.

41. Un compuesto de Fórmula:


,

,

,



,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

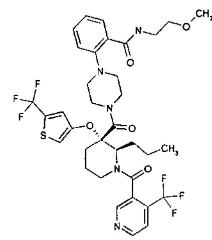
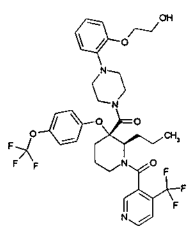
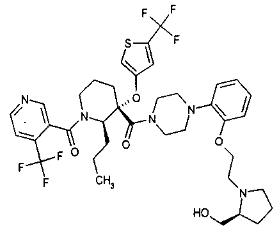
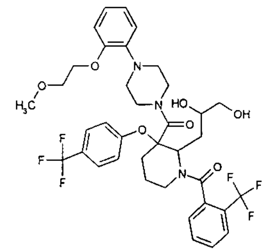
,

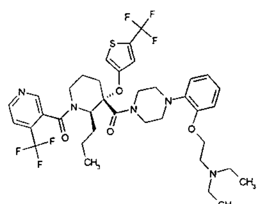
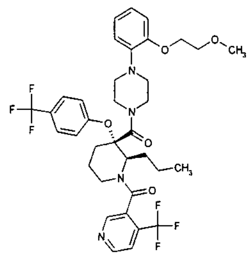
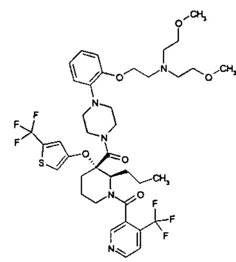
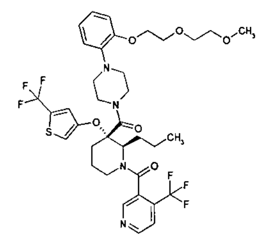
,

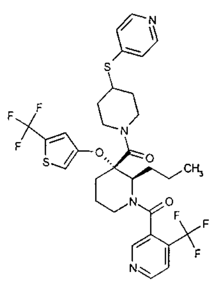
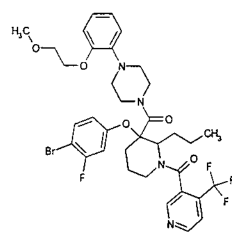
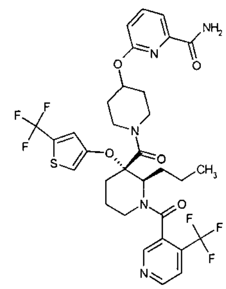
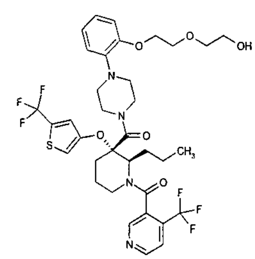
,

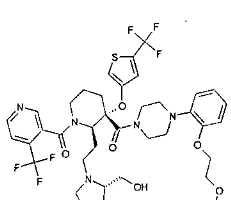
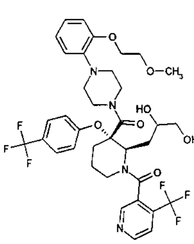
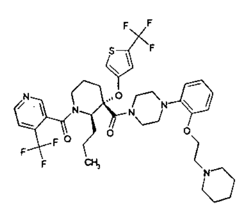
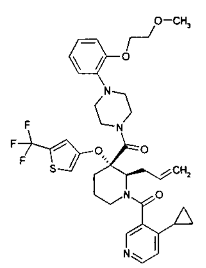
,

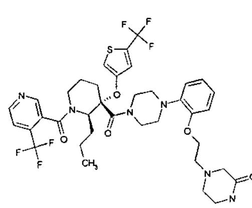
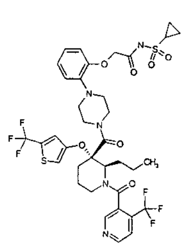
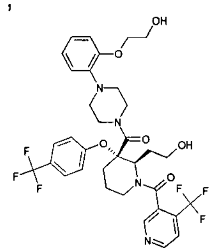
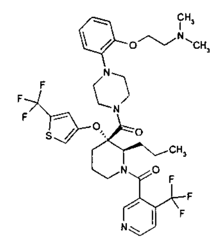
,

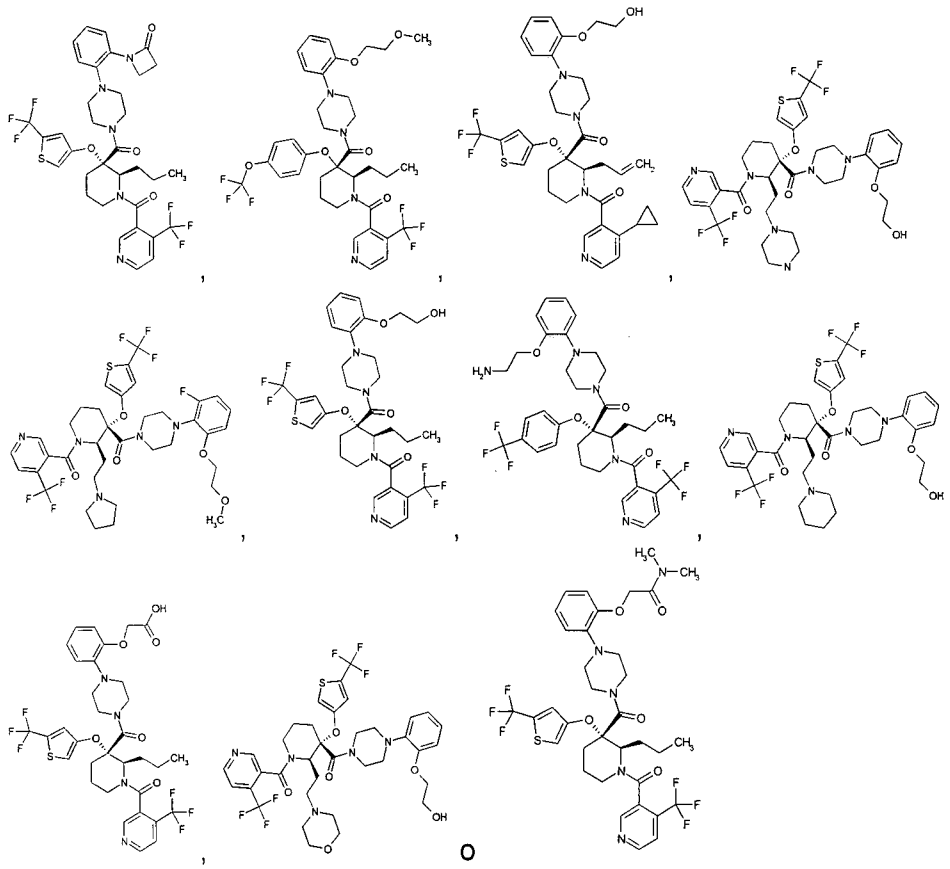
 ,
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,




o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

42. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, en combinación con al menos un portador aceptable para uso farmacéutico.

43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42, que además comprende uno o varios agentes antineoplásicos diferentes del compuesto de la reivindicación 1.

44. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, donde dichos agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes citotóxicos, agentes para terapia selectiva (pequeñas moléculas, biológicos, ARNsi y microARN) contra el cáncer y las enfermedades neoplásicas,

antimetabolitos (tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, fludarabina, capecitabina);

agentes alquilantes, tales como temozolomida, ciclofosfamida,

agentes que interaccionan con ADN y que dañan al ADN, tales como cisplatino, oxaliplatino, doxorrubicina,

irradiación de iones, tal como la radioterapia,

inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido, doxorrubicina,

inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecán, topotecán,

agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel, abraxano, epotilonas,

inhibidores de la proteína quinasa del huso,

inhibidores del punto de checkeo del huso,

inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP),

inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMP),

inhibidores de la proteasa, tales como inhibidores catepsina D y catepsina K,

inhibidores de proteosomas o ubiquitinización, tales como bortezomib,

activador del P53 mutante para restaurar la actividad de P53 de tipo salvaje, adenoviral-P53,

inhibidores Bcl-2, tales como ABT-263,

moduladores de proteínas de choque térmico (HSP), tales como geldanamicina y 17-AAG,

inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), tales como vorinostat (SAHA),

agentes moduladores de la hormona sexual,

antiestrógenos, tales como tamoxifeno, fulvestrant,

moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), tales como raloxifeno,

antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida

agonistas de la LHRH, tales como leuprolida,

inhibidores de la α5-reductasa, tales como finasterida,

inhibidores de la C17 lisasa del citocromo P450 (CYP450c17), tales como abiraterona,

inhibidores de la aromatasa, tales como letrozol, anastrozol, exemestán,

inhibidores de la quinasa del EGFR, tales como geftinib, erlotinib, laptinib,

inhibidores de erbB1 y erbB2 duales, tales como lapatinib,

inhibidores de quinasas multiselectivas (serina/treonina y/o tirosinquinasa),

inhibidores de ABL quinasa, tales como imatinib y nilotinib, dasatinib,

inhibidores de VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK y ERK, tales como sunitinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib, axitinib, PTK787,

inhibidores de la quinasa tipo polo,

inhibidores de la aurora quinasa,

inhibidor de JAK,

inhibidores de la c-MET quinasa,

inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, tales como el inhibidor de CDK1 y CDK2 SCH 727965,

inhibidores de PI3K,

inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, temsirolimus y RAD001,

y otros agentes anticancerígenos (también conocidos como antineoplásicos) que incluye, aunque no de manera limitativa, ara-C, adriamicina, citoxano,

carboplatino, uramustina, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, navelbina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, tenipósido, citarabina, pemetrexed, idarrubicina, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17α-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteronacetato de flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, droloxafín, hexametilmelamina, bexxar, zevalín, trisenox, profimer, tiotepa, altretamina, doxil, ontak, depocit, aranesp, neupogen, neulasta, kepivance,

inhibidores de la farnesil proteíntransferasa, tales como SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-piperidincarboxamida, tipifarnib,

interferones, tales como Intrón A, Peg-Intrón,

anticuerpos anti-erbB1, tales como cetuximab, panitumumab,

anticuerpos anti-erbB2, tales como trastuzumab,

anticuerpos anti-CD52, tales como alemtuzumab,

anticuerpos anti-CD20, tales como rituximab,

anticuerpos anti-CD33, tales como gemtuzumab ozogamicina,

anticuerpos anti-VEGF, tales como avastina,

ligandos TRIAL, tales como lexatumumab, mapatumumab y AMG-655,

anticuerpos anti CTLA-4, CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,
anticuerpos anti-IGF-1R, tales como SCH 717454.

45. Un método para inhibir la proteína HDM2, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, a un paciente que necesita dicha inhibición.

46. Un método para tratar una o varias enfermedades asociadas con HDM2, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

47. Un método para tratar una o varias enfermedades asociadas con P53, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

48. Un método para tratar una o varias enfermedades asociadas con HDM2, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto;

y

una cantidad de al menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente antineoplásico diferente del compuesto de la reivindicación 1;

donde las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto causan un efecto terapéutico.

49. Un método para tratar una o varias enfermedades asociadas con P53, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto;

y

una cantidad de al menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente antineoplásico diferente del compuesto de la reivindicación 1;

donde las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto causan un efecto terapéutico.

50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45- 49, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en:

carcinoma, que incluye, aunque no a modo de limitación, cáncer de vejiga, mama, colon, recto, endometrio, riñón, hígado, pulmón, cabeza y cuello,

esófago, vesícula biliar, cuello uterino, páncreas, próstata, laringe, ovarios, estómago, útero, sarcoma y tiroides;

tumores hematopoyéticos del grupo linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células de manto, mieloma y linfoma de Burkett;

tumores hematopoyéticos del grupo mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;

tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

otros tumores, que incluyen melanoma, cáncer de piel (no melanómico), mesotelioma (células), seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

51. El método de la reivindicación 50, que además comprende terapia de radiación, cirugía, quimioterapia, terapia biológica, terapia hormonal, terapia fotodinámica o transplante de médula.

52. El método de las reivindicaciones 48 y 49, donde el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes citotóxicos, agentes para terapia selectiva (pequeñas moléculas,

biológicos, ARNsi y microARN) contra el cáncer y las enfermedades neoplásicas,

antimetabolitos (tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, fludarabina, capecitabina);

agentes alquilantes, tales como temozolomida, ciclofosfamida,

agentes que interaccionan con ADN y que dañan al ADN, tales como cisplatino, oxaliplatino, doxorrubicina,

irradiación de iones, tal como la radioterapia,

inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido, doxorrubicina,

inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecán, topotecán,

agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel, abraxano, epotilonas,

inhibidores de la proteína quinasa del huso,

inhibidores del punto de referencia checkeo del huso,

inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP),

inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMP),

inhibidores de la proteasa, tales como inhibidores catepsina D y catepsina K,

inhibidores de proteosomas o ubiquitinización, tales como bortezomib,

activador del P53 mutante para restaurar la actividad de P53 de tipo salvaje, adenoviral-P53,

inhibidores Bcl-2, tales como ABT-263,

moduladores de proteínas de choque térmico (HSP), tales como geldanamicina y 17-AAG,

inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), tales como vorinostat (SAHA),

agentes moduladores de la hormona sexual,

antiestrógenos, tales como tamoxifeno, fulvestrant,

moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), tales como raloxifeno,

antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida

agonistas de la LHRH, tales como leuprolida,

inhibidores de la α5-reductasa, tales como finasterida,

inhibidores de la C17 lisasa del citocromo P450 (CYP450c17), tales como abiraterona,

inhibidores de la aromatasa, tales como letrozol, anastrozol, exemestán,

inhibidores de la quinasa del EGFR, tales como geftinib, erlotinib, laptinib,

inhibidores de erbB1 y erbB2 duales, tales como lapatinib,

inhibidores de quinasas multiselectivas (serina/treonina y/o tirosinquinasa),

inhibidores de ABL quinasa, tales como imatinib y nilotinib, dasatinib,

inhibidores de VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK y ERK, tales como sunitinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib, axitinib, PTK787,

inhibidores de la quinasa tipo polo,

inhibidores de la aurora quinasa,

inhibidor de JAK,

inhibidores de la c-MET quinasa,

inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, tales como el inhibidor de CDK1 y CDK2 SCH 727965,

inhibidores de PI3K,

inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, temsirolimus y RAD001,

y otros agentes anticancerígenos (también conocidos como antineoplásicos) que incluye, aunque no de manera limitativa, ara-C, adriamicina, citoxano, carboplatino, uramustina, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina,

lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, navelbina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, tenipósido, citarabina, pemetrexed, idarrubicina, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17α-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteronacetato de flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, droloxafín, hexametilmelamina, bexxar, zevalín, trisenox, profimer, tiotepa, altretamina, doxil, ontak, depocit, aranesp, neupogen, neulasta, kepivance,

inhibidores de la farnesil proteíntransferasa, tales como SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-piperidincarboxamida, tipifarnib,

interferones, tales como Intrón A, Peg-Intrón,

anticuerpos anti-erbB1, tales como cetuximab, panitumumab,

anticuerpos anti-erbB2, tales como trastuzumab,

anticuerpos anti-CD52, tales como alemtuzumab,

anticuerpos anti-CD20, tales como rituximab,

anticuerpos anti-CD33, tales como gemtuzumab ozogamicina,

anticuerpos anti-VEGF, tales como avastina,

ligandos TRIAL, tales como lexatumumab, mapatumumab y AMG-655,

anticuerpos anti CTLA-4, CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,

anticuerpos anti-IGF-1R, tales como SCH 717454.

53. Un método que apunta a la interacción de HDM2-P53 para el tratamiento de enfermedades de un mamífero a través de la activación de las actividades de P53, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

54. El método de la reivindicación 53, donde dicho mamífero es el ser humano.

55. Un método para proteger las células sanas normales de un mamífero contra los efectos colaterales inducidos citotóxicos, que comprende administrar al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, antes de la administración de agentes antineoplásicos distintos de los compuestos de la reidvindicación 1 a un mamífero que tiene P53 mutado.

56. El método de la reivindicación 55, donde dicho otro agente antineoplásico es paclitaxel.

57. El método de la reivindicación 53, donde una cantidad de dicho primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, se puede administrar de manera simultánea, consecutiva o secuencial con una cantidad de al menos un segundo compuesto, donde el segundo

compuesto es un agente antineoplásico diferente del compuesto de la reivindicación 1.

58. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 41, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, en combinación con al menos un portador aceptable para uso farmacéutico.

59. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58, que además comprende uno o varios agentes antineoplásicos diferentes del compuesto de la reivindicación 1.

60. Un método para inhibir la proteína HDM2, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de la reivindicación 41, o una sal, solvato, éster o profármaco aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, a un paciente que necesita dicha inhibición.

61. Un método para tratar una o varias enfermedades asociadas con HDM2, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 41, o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto;

y

una cantidad de al menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente antineoplásico diferente del compuesto de la reivindicación 1;

donde las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto causan un efecto terapéutico.

p.p.de: SCHERING CORPORATION

Resumen

En sus muchas formas de realización, la presente invención revela nuevos compuestos como inhibidores de la proteína HDM2, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o varios de dichos compuestos, métodos de tratamiento, prevención e inhibición de una o varias enfermedades asociadas con la proteína HDM2 o P53 usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/014958

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FARQUHARSON-TORRES, Serena, I.
Schering-Plough Corporation
2000 Galloping Hill Road
Patent Department K-6-1 1990
Kenilworth, NJ 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 23 January 2009 (23.01.2009)	
Applicant's or agent's file reference OC06465	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/014958	International filing date *(day/month/year)* 27 June 2007 (27.06.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC. 26 Corporate Circle Albany, New York 12212 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 10	Authorized officer Hennequin Francoise e-mail pt08.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 08

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/014958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D409/14 C07D401/06 C07D401/14 A61P35/00 A61K31/496
A61K31/506

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 A61P

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 09 249566 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 22 September 1997 (1997-09-22) paragraphs 47, 54, 68; example 10, 16, 24; abstract; claims	1,2,26, 42
X	-& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1998-035793 XP002458255 & JP 09 249566 A 1997 abstract	1,2,26, 42
A	US 6 403 584 B1 (DE LASZLO STEPHEN E [US] ET AL) 11 June 2002 (2002-06-11) abstract; claims 1-26	1,42,43

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
12 November 2007	23/11/2007

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	Rufet, Jacques

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/014958

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/080460 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; KIM KYUNGJIN [US]; LIU EMILY AIJUN [US]; MISCH) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application abstract; claims 1,32,33	1,42-61
A	US 2005/037383 A1 (TAREMI SHAHRIAR SHANE [US] ET AL) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application abstract; claim 14	1,42-61
P,A	WO 2007/070398 A (SCHERING CORP [US]; COOPER ALAN [US]; DENG YONGQI [US]; SHIPPS GERALD) 21 June 2007 (2007-06-21) page 294, compound 4E; examples 275, 285-288, 300, 301, 331; claims 1, 64-69	1,42-61

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/014958

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 45-57, 60 and 61 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/014958

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 9249566 A	22-09-1997	NONE	
JP 09249566 A	22-09-1997	NONE	
US 6403584 B1	11-06-2002	NONE	
WO 2004080460 A	23-09-2004	AU 2004218842 A1	23-09-2004
		BR PI0408338 A	21-03-2006
		CA 2516145 A1	23-09-2004
		CN 1758909 A	12-04-2006
		EP 1605941 A1	21-12-2005
		JP 2006519767 T	31-08-2006
		KR 20050106505 A	09-11-2005
		MX PA05009611 A	18-10-2005
US 2005037383 A1	17-02-2005	NONE	
WO 2007070398 A	21-06-2007	AR 056891 A1	31-10-2007
		US 2007191604 A1	16-08-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2007/014958	27.06.2007	30.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D409/14 C07D401/06 C07D401/14 A61P35/00 A61K31/496 A61K31/506

Applicant
SCHERING CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	see form PCT/ISA/210	Rufet, Jacques Telephone No. +49 30 25901-332

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 45-57,60, 61 all with respect to industrial applicability and claims 1-40, 42-44,58, 59 all partially

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 45-57, 60, 61 with respect to industrial applicability and 1-40,42-44,58, 59 all partially

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	3-25,27-41,43-61
	No:	Claims	1,2, 26, 42
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	3-25,27-41,43-61
	No:	Claims	1,2,26,42
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-44,58, 59
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III.

1. Claims 45-57, 60 and 61 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT as far as methods in vivo are concerned. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the presently worded claims 45-57, 60 and 61 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2. The present claims 1-40, 42-44, 58 and 59 relate to an extremely large number of possible compounds and pharmaceutical compositions. Those claims contain so many options, possible permutations, variables and provisos, that the claims are unclear and inconcise to the extent that the presentation of the claims obscure the subject-matter for which protection is sought. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see especially tables 1 and 2.
The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-40, 42-44, 58 and 59 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of claims 1-40, 42-44, 58 and 59 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae according to formulae (I) and (II) of independent claims 1 and 2 wherein:

R1 is heterocyclyl, heterocyclenyl or as defined in claims 20-24 wherein **at least** one Z is aryl,
A is O, -CH2-, -S-, -NH-,
R2 is aryl or heteroaryl according to claim 26,

R3 is X-C(O)- or X-$S(O)_2$- wherein X is defined according to claim 1 and
m is 0 or 1.
It is noted that all the compounds of the examples and tables are falling under the scope of the search.

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1: JP 09 249566 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 22 September 1997
D2: US-B1-6 403 584 (DE LASZLO STEPHEN E [US] ET AL) 11 June 2002
D3: WO 2004/080460 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 23 September 2004 cited in the application
D4: US 2005/037383 A1 (TAREMI SHAHRIAR SHANE [US] ET AL) 17 February 2005 cited in the application
D5: WO 2007/070398 A (SCHERING CORP [US]) 21 June 2007

2 For the purposes of this examination the document referring to the subject-matter which has been **disclaimed** in independent claims 1 and 2 (compounds of group A) appears to be very important. Unfortunately this document has not been retrieved during the search. The Applicant is herewith kindly requested to indicate the source or the grounds of that disclaimer.

3 It should be noted that the document D5 indicated in the search report as a P,A document has not been taken into consideration for the evaluation of novelty and inventive step, because the priority document has been assumed to be valid (see Official Journal EPO, 11/2001, p. 539-542, especially item 13).
It is stressed that this document refers to structurally similar compounds of present formulae (I) and (II) when m is zero also useful in treating cancer, which differ at least from the claimed compounds by the nature of substituent R^3 as claimed (see D5, definition of substituent Q).

4 Novelty

4.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1, 2, 26 and 42 is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the technical teaching of D1.

Indeed, this document discloses a family of compounds defined by a general structural formula (II) which overlaps with the family of compounds defined by general formulae (I) and (II) of present claims 1 and 2; see D1, the abstract and compounds of examples 16, 10, 24 of paragraphs 47, 54, 68 respectively.
It is furthermore states that the teaching of a cited document is not confined to the detailed information given in the examples of how the invention is carried out, but embraces any information in the claims and description enabling a person skilled in the art to carry out the invention.
It is stressed that in limiting the claims over the prior art D1 not only the individual compounds disclosed in D1 but the whole overlapping area should be deleted.

4.2 Document D2 refers to similar compounds according to formulae (I) or (II) wherein R1 is defined according to present claim 20 useful in treating tumour metastasis (see abstract). The compounds of D2 differ in that R^1 has one Z being $-CO_2H$ instead of $-CO_2Me$ and another Z being an aralkyl group instead of an aryl group (see D3, claims 11-26) as well as be the nature of substituent R^6 (corresponding to present R^3).

4.3 Document D3 refers to piperidine compounds useful in treating cancer, which do not present in meta position a $-C(O)-R^1$ group as claimed.

4.4 Document D4 refers to cyclohexane derivatives useful as HDM2 inhibitors; see claim 14.

4.5 Consequently the searched subject-matter is considered to be novel over the prior art documents D2-D4.

5 Inventive step

5.1 As far as the document referring to the disclaimed compounds of group A has not been indicated, the documents D2/D3 should be considered to represent equally the closest

prior art. Indeed, both documents refer to piperidine derivatives useful in the treatment of cancer.
According to that, it should be noted that the mode of action of compounds is an intrinsic property of the compounds and cannot be alone a base for an inventive step acknowledgement.

5.2 Starting from the teaching of the prior art documents D2/D3, the problem underlying the present application should be seen in the provision of further piperidine derivatives useful for the treatment of cancer.

5.3 In view of the examples and the biological results of table 2 it is credible that the problem as defined above has actually been solved by the technical features of the claimed compounds.

5.4 Taking into account the significant structural differences between the claimed compounds and the compounds of D2/D3 (see points 4.2 and 4.3 above mentioned), the proposed solution to the abovementioned problem was not foreseeable.

5.5 The subject-matter of claims 3-25, 27-41, 43-61 as searched involves therefore an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII.

The expression "prodrug thereof" used in claims 42 and 58 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear.
For this expression no unequivocal generally accepted meaning exists in the art, and that claims comprising such features with no commonly accepted meaning cannot be considered clear. It is furthermore stressed that those compounds are not defined in terms of structural features (rule 6.3 (a) PCT).

The use of the expression "as such" in claim 44 renders the subject-matter of this claim unclear since this expression introduces an ambiguity in the claim. It is stressed that this expression has no limiting effect on the scope of the claim. The feature following this

expression has to be regarded as entirely optional.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] 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 [ ]

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-008866- -00000-0000
Fecha: 2009-01-30 16:59:28 Dep: 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 475

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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO

REFERENCIA		
	Radicación No.	09 8866
	Solicitud internacional	PCT/US2007/014958
	Fecha inicio fase nacional	30/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2256

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 el poder debidamente otorgado por la sociedad ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 8866

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 FEB. 2009
adpa11