



Organización y
Digitalización CSA Ltda



PCT

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

07-84449

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: AGONISTAS DE ADRENORECEPTORES ALFA2C
FUNCIONALMENTE SELECTIVOS

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION and PHARMACOEPIA, LLC

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A. y
10275 Science Center Drive, San Diego, California 92121 E.UA.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 12 de Agosto de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-084449- -00000-0000

Fecha: 2009-08-12 17:45:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION : Folios: 343

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000148

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION y
PHARMACOEPIA, LLC

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
NJ 07033-0530 E.U.A. y 10275 Science Center
Drive, San Diego, California 92121 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. ☒ 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/US2008/001765

Fecha

Febrero 11, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/100456

Fecha

Agosto 21, 2008

6

Título (54) AGONISTAS DE ADRENORECEPTORES ALFA2C FUNCIONALMENTE
SELECTIVOS

Clasificación Internacional (51) C07D 233/10, C07D 401/04, C07D 403/06, C07D
403/14, C07D 405/14, C07D 407/14, C07D 409/14, C07D 413/14, A61K 31/4035, A61P
31/10, A61P 29/00, A61P 9/00, A61P 25/22

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 13, 2007

(31) Número de Solicitud

60/901,045

9

Comprobante de pago No. 09- 59,431

Fecha Agosto 11 de 2009



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



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



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



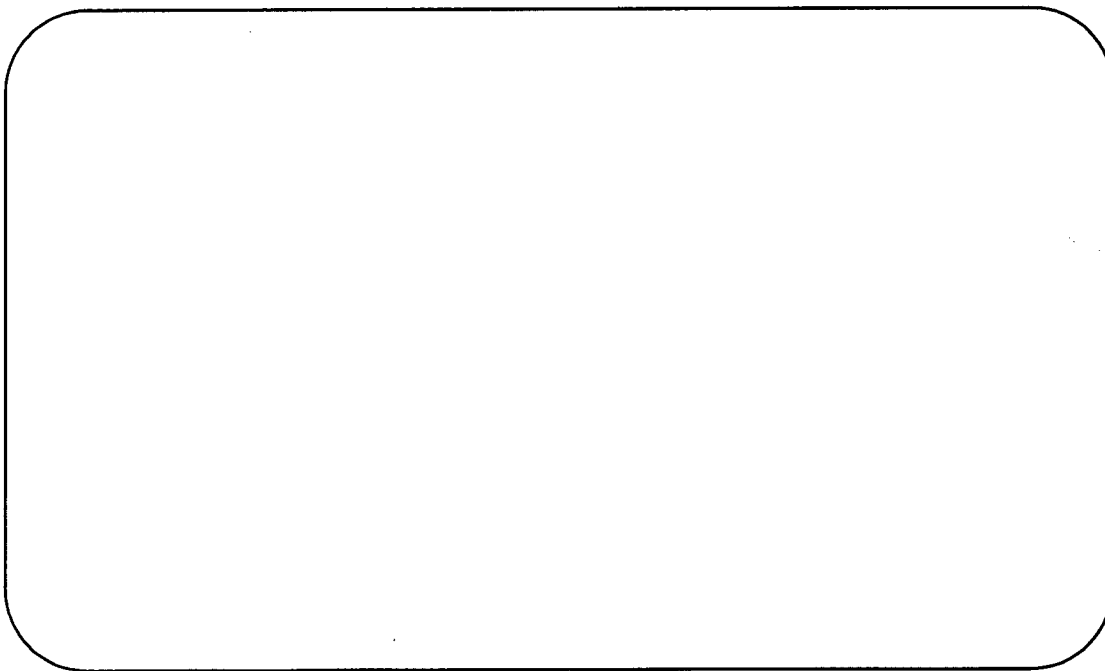
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/001765

3

1. Manuel DE LERA RUIZ, ✓
1236 Magnolia Lane, Branchburg,
New Jersey 08876
Estados Unidos
Nacionalidad: Española

2. Kevin D. MCCORMICK, ✓
15 Brookfield Drive, Basking Ridge,
New Jersey 07920
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

3. Christopher W. BOYCE, ✓
71 Bonnell Street, Flemington,
New Jersey 08822
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. Robert G. ASLANIAN, ✓
144 Phillip Drive, Rockaway,
New Jersey 07866
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. Younong YU, ✓
280 Bromley Place,
East Brunswick,
New Jersey 08816
Estados Unidos
Nacionalidad: China

6. Pietro MANGIARACINA, ✓
4 Montclair Avenue, Monsey,
New York 10952
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/001765

4

7. Junying ZHENG,
49 Wexford Way, Bridgewater,
New Jersey 08807
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

8. Michael Y. BERLIN,
14 Hendrick Road, Flemington,
New Jersey 08822
Estados Unidos
Nacionalidad: Rusa

9. Stephanie L. CIESLA,
2 Albert Avenue, Morristown,
New Jersey 07960
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

10. Chia-yu HUANG,
319 Oak Lane, Princeton Junction,
New Jersey 08550
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

11. Bo LIANG,
239 Bromley Place,
East Brunswick, New Jersey 08816
Estados Unidos
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,431
FECHA : AGOSTO 11 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-084449-00000-0000

Fecha: 2009-08-12 17:45:15

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 343

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797716	11/08/2009	9,384,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SDN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**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 Marguerite 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
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

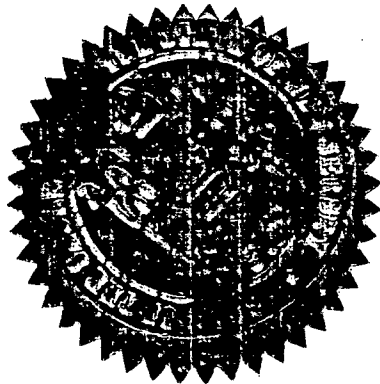
APOSTILLE

(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



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
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, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

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

3. That **SCHERING CORPORATION**

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

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

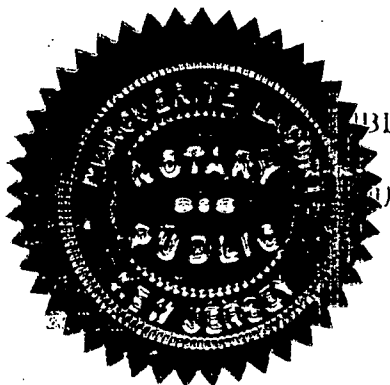
4. Que

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):



Public (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/100456 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2008/001765

(22) International Filing Date:
11 February 2008 (11.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/901,045 13 February 2007 (13.02.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US). PHARMACOPEDIA, INC. [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DE LERA RUIZ, Manuel [ES/US]; 1236 Magnolia Lane, Branchburg, New Jersey 08876 (US). MCCORMICK, Kevin, D. [US/US]; 15 Brookfield Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 (US). BOYCE, Christopher, W. [US/US]; 71 Bonnell Street, Flemington, New Jersey 08822 (US). ASLANIAN, Robert, G. [US/US]; 144 Philip Drive, Rockaway, New Jersey 07866 (US). YU, Younong [CN/US]; 280 Bromley Place, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). MANGIARACINA, Pietro [US/US]; 4 Montclair Avenue, Monsey, New York 10952 (US). ZHENG, Junying [CN/US]; 49 Wexford Way, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). BERLIN, Michael, Y. [RU/US]; 14 Hendrick

Road, Flemington, New Jersey 08822 (US). CIESLA, Stephanie, L. [US/US]; 2 Albert Avenue, Morristown, New Jersey 07960 (US). HUANG, Chia-yu [US/US]; 319 Oak Lane, Princeton Junction, New Jersey 08550 (US). LIANG, Bo [CN/US]; 239 Bromley Place, East Brunswick, New Jersey 08816 (US).

(74) Agent: RUSSELL, Mark, W.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: FUNCTIONALLY SELECTIVE ALPHA2C ADRENORECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: In its many embodiments, the present invention provides a novel class of biaryl compounds as inhibitors of γ 2C adrenergic receptor agonists, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more conditions associated with the γ 2C adrenergic receptors using such compounds or pharmaceutical compositions.

WO 2008/100456 A2

FUNCTIONALLY SELECTIVE ALPHA2C ADRENORECEPTOR AGONISTSRelated Applications

5 This application claims priority to provisional application USSN 60/901,045, filed on February 13, 2007, herein incorporated by reference.

Field of the Invention

10 The present invention relates to biaryl compounds useful as α_2C adrenergic receptor agonists, methods for making the compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods of treatment and prevention using the compounds and compositions to treat disease states such as congestion (including nasal), migraine, congestive heart failure, cardiac ischemia, glaucoma, stress-induced urinary incontinence, attention deficit disorder, pain and psychotic disorders without substantial adverse side effects associated with α_2A receptor agonist treatments.

15 Background of the Invention

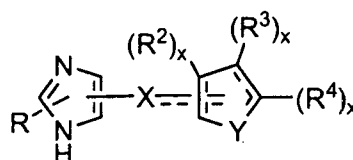
The initial classification of adrenergic receptors into α - and β -families was first described by Ahlquist in 1948 (Ahlquist RP, "A Study of the Adrenergic Receptors," Am. J. Physiol. 153:586-600 (1948)). Functionally, the α -adrenergic receptors were shown to be associated with most of the excitatory functions (vasoconstriction, stimulation of the uterus and pupil dilation). β -adrenergic receptors were implicated in vasodilation, bronchodilation and myocardial stimulation (Lands et al., "Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic amines," Nature 214:597-598 (1967)). Since this early work, α -adrenergic receptors have been subdivided into α_1 - and α_2 -adrenergic receptors. Cloning and expression of α -adrenergic receptors have confirmed the presence of multiple subtypes of both α_1 -(α_1A , α_1B , α_1D) and α_2 -(α_2A , α_2B , α_2C) adrenergic receptors (Michel et al., "Classification of α_1 -Adrenoceptor Subtypes," Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 352:1-10 (1995); Macdonald et al., "Gene Targeting--Homing in on α_2 -Adrenoceptor-Subtype Function," TIPS, 18:211-219 (1997)).

30 Current therapeutic uses of α_2 adrenergic receptor drugs involve the ability of those drugs to mediate many of the physiological actions of the endogenous catecholamines. There are many drugs that act on these receptors to control hypertension, intraocular pressure, eye reddening and nasal congestion and induce analgesia and anesthesia.

α_2 adrenergic receptors can be found in the rostral ventrolateral medulla, and are known to respond to the neurotransmitter norepinephrine and the antihypertensive drug clonidine to decrease sympathetic outflow and reduce arterial blood pressure (Bousquet et al., "Role of the Ventral Surface of the Brain Stem in the Hypothetive Action of Clonidine," Eur. J. Pharmacol., 34:151-156 (1975); Bousquet et al., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments," 26:S1-S6 (1995)). Clonidine and other imidazolines also bind to imidazoline receptors (formerly called imidazoline-guanidinium receptive sites or IGRS) (Bousquet et al., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments," 26:S1-S6 (1995)). Some researchers have speculated that the central and peripheral effects of imidazolines as hypotensive agents may be related to imidazoline receptors (Bousquet et al., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments," 26:S1-S6 (1995); Reis et al., "The Imidazoline Receptor: Pharmacology, Functions, Ligands, and Relevance to Biology and Medicine," Ann. N.Y. Acad. Sci., 763:1-703 (1995)).

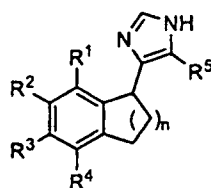
Compounds having adrenergic activity are well-known in the art, and are described in numerous patents and scientific publications. It is generally known that adrenergic activity is useful for treating animals of the mammalian species, including humans, for curing or alleviating the symptoms and conditions of numerous diseases and conditions. In other words, it is generally accepted in the art that pharmaceutical compositions having an adrenergic compound or compounds as the active ingredient are useful for treating, among other things, glaucoma, chronic pain, migraines, heart failure, and psychotic disorders.

For example, published PCT application WO 02/076950 discloses compounds having α_2 agonist activity of the following general formula:



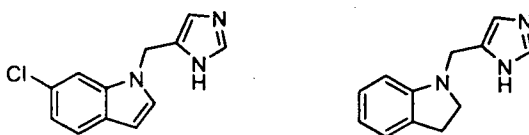
Other publications disclosing similar compounds include WO 01/00586, WO 99/28300, US 6,841,684 B2 and US 2003/0023098 A1.

Another class of compounds having α_2 -agonist properties is disclosed in U.S. Patent No. 5,658,938. This class of compounds has the following general formula:



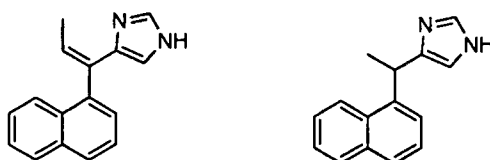
wherein $n=1-2$, R^1-R^3 represent hydrogen, halogen hydroxy, alkyl or alkoxy, and R^5 is hydrogen or alkyl.

- 5 Another class of compounds reported to have affinity for α_2 receptors includes the following two compounds (Bagley et.al., *Med. Chem. Res.* 1994, 4:346-364):

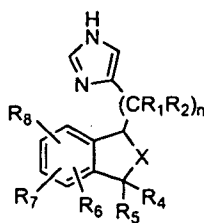


- 10 It is also known that compounds having adrenergic activity, such as α_2A agonists, may be associated with undesirable side effects. Examples of such side effects include hyper-and hypotension, sedation, locomotor activity, and body temperature variations.

- 15 Another class of compounds reported to have affinity for α_2 receptors includes the following two compounds (Miller et.al., *J. Med. Chem.* 1994, 37:2328-2333; *J. Med. Chem.* 1996, 39:3001-3013; *J. Med. Chem.* 1997, 37:3014-3024):

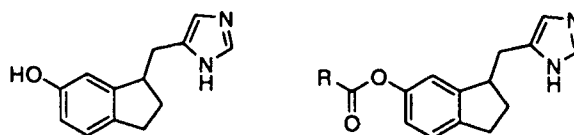


- 20 Another class of indane and tetrahydonaphthalene type compounds having α_2 -agonist properties is disclosed in PCT application WO 97/12874 and WO20040506356 This class has the following general formula:



wherein $n = 0-1$, X is 1 or 2 carbon units, R_4 is H, OH, alkyl, or alkoxy, R_5 may be taken together with R^4 to form a carbonyl, and $R^6-R^8 = H, OH, SH, alkyl, alkenyl,$

cycloalkyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkylthio, alkylthiol, halo, CF₃, NO₂, or alkylamino. This class specifically includes MPV-2426 (fadolmidine) and its prodrug esters:



wherein R is optionally substituted lower alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, lower alkylamino, and saturated. 5- or 6-membered heterocyclic groups containing 1 or 2 N atoms.

Further, other classes of compounds that exhibit functional selectivity for the alpha 2C receptor have been discovered. Application USSN 11/508,458, filed August 23, 2006, discloses indoline compounds that possess this activity and application USSN 11/508,467, filed on the same date, describes morpholine compounds that are functionally selective of the alpha 2C receptor. CIP applications of these applications have been filed; the Ser. Nos. are 11/705,673 and 11/705,683, both filed on February 13, 2007.

Additional applications filed concurrently herewith that disclose alpha2C receptor agonists are application USSN _____, which claims priority to provisional application USSN 60/901,064 (AL06621), and application USSN _____, which claims priority to provisional applications USSN 60/901,070 and 60/972,892, (AL06620).

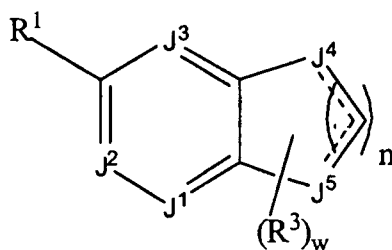
It has been discovered in accordance with the present invention that adrenergic compounds that act selectively, and preferably even specifically, as agonists of the α 2C or the α 2B/ α 2C (hereinafter referred to as α 2C or α 2B/2C) receptor subtypes in preference over the α 2A receptor subtype and that act functionally selectively as agonists of the α 2C or the α 2B/2C receptor subtype in preference over the α 2A receptor subtype possess desirable therapeutic properties associated with adrenergic receptors but without having one or more undesirable side effects such as changes in blood pressure or sedation. For the purposes of the present invention, a compound is defined to be a specific or at least functionally selective agonist of the α 2C receptor subtype over the α 2A receptor subtype if the compound's efficacy at the α 2C receptor is $\geq 30\%$ E_{max} (GTP γ S assay) and its efficacy at the α 2A receptor is $\leq 30\%$ E_{max} (GTP γ S assay).

There is a need for new compounds, formulations, treatments and therapies to treat diseases and disorders associated with α_2C adrenergic receptors while minimizing adverse side effects. Further, there is a need to develop compounds that are functionally selective for the α_2C or the $\alpha_2B/2C$ receptor subtype with respect to the α_2A receptor subtype. It is, therefore, an object of this invention to provide compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of such diseases and disorders.

Summary of the Invention

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of heterocyclic compounds as functionally selective α_2C adrenergic receptor agonists, or metabolites, stereoisomers, salts, solvates or polymorphs thereof, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions comprising one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition or amelioration of one or more conditions associated with α_2C receptors using such compounds or pharmaceutical compositions.

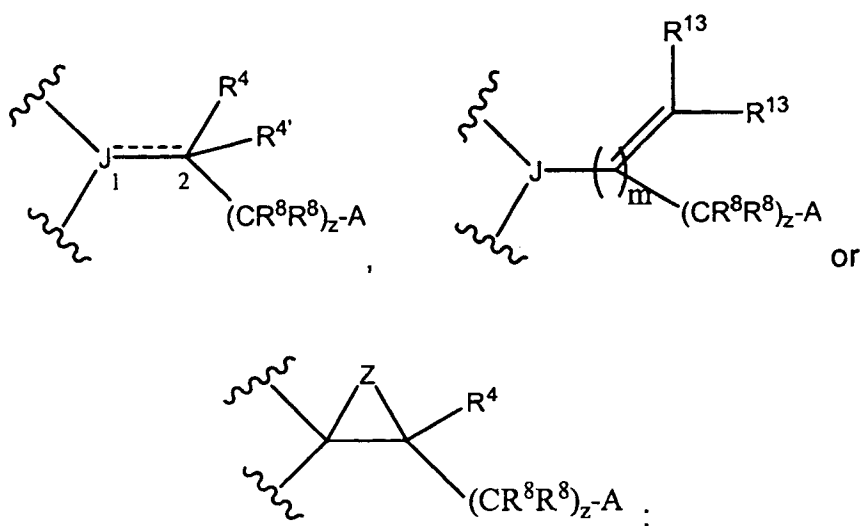
In one aspect, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, esters or metabolites, solvates, prodrugs or polymorphs of said compound, said compound having the general structure shown in the Formula:



wherein:

J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N-, -N(O)- or -C(R^2)-;

J^4 is:



where:

J is $-C-$, $-N-$, or $-C(R^6)-$;

Z is $-[C(R^a)(R^a)]_x-$,

where

R^a is independently H or alkyl; and

x is 1, 2, or 3;

J^5 is $-C(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-O-$ or $-S-$ with the proviso that a double bond is not present between J^5 and an adjacent ring atom when J^5 is $-O-$ or $-S-$;

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms (preferably independently selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur), and is optionally substituted with at least one R^5 and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

----- is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds and further provided that when atoms 1 and 2 form a double bond, $R^{4'}$ is not present;

R^1 is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^{12} ;

R^2 is independently selected from the group consisting of H, $-OH$, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^7R^7$, $-(CH_2)_qYR^7$, $-(CH_2)_qN(R^7)YR^7$, $-(CH_2)_qOYR^7$, and

$-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and

17.

heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

Y is selected from the group consisting of a bond, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, $-C(=O)O-$, $-C(=NR^7)-$, $-C(=NOR^7)-$, $-C(=NR^7)NR^7-$, $-C(=NR^7)NR^7O-$, $-S(O)_p-$, $-SO_2NR^7-$, and $-C(=S)NR^7-$;

R^3 is independently selected from the group consisting of H, halo, and $(=O)$, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 , provided that when w is 3, no more than 2 of the R^3 groups may be $(=O)$;

R^4 is selected from the group consisting of H, $-CN$, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

R^4 is absent or selected from the group consisting of H and halo and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, and $-S(O)_pR^7$, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, and $-S(O)_pR^7$ substituents and/or 1 or 2 $(=O)$ groups,

R^6 is independently selected from the group consisting of H, $-CN$ and halo and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, and $-S(O)_pR^7$ substituents and/or 1 or 2 $(=O)$ groups, and $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^7$, $-SO_2R^7$ and $-SO_2NR^7R^7$;

R^6 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl,

heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

5 R⁷ is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by R¹²;

10 R⁷ is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by R¹²; or

15 a) when a variable is -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} or -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ and R^{7'} together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, -N(R⁹)- and S, wherein said rings are
20 optionally substituted by 1 to 5 independently selected R⁵ moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

b) when a variable is -(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}, R⁷ and R^{7'} together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or
25 heteroaryl ring, wherein said hetroacyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independednly selected from the group consisting of O, N, -N(R⁹)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R⁵ moieties and/or 1 or 2 (=O) groups,

R⁸ is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile,
30 and alkoxy;

R⁹ is independently selected from the group consisting of H, -C(O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹⁰, and -S(O)_p-OR¹⁰ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl,

heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups; and

5 R¹⁰ is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

10 R¹¹ is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) substituent independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R^{11'})₂, and -S(O)_pR^{11'} and/or 1 or 2 (=O) groups;

15 R^{11'} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

20 R¹² is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and
25 heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -
30 S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and

20

heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) times by R^{11} ;

R^{13} is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

R^{14} is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0 to 6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

with the following provisos:

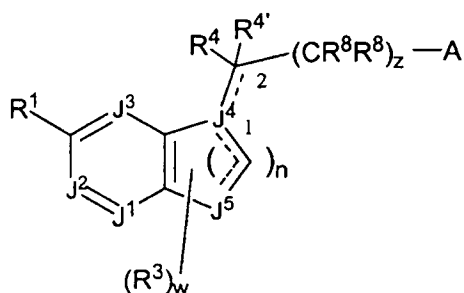
(a) if J is N, then J^5 is $-C(R^6)-$;

(b) if J^5 is O, S or $-N(R^6)-$, then J is $-C-$ or $-C(R^6)-$;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

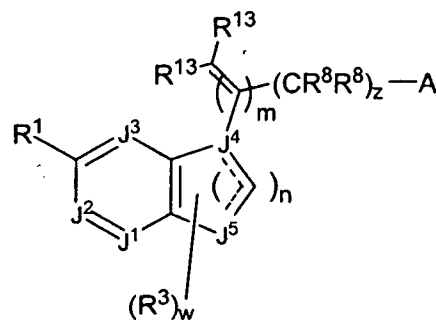
(d) if J is $-C-$ or $-C(R^6)-$ and J^5 is $-C(R^6)-$, then R^1 cannot be cycloalkyl.

Compounds described in the present application include a compound, or pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, metabolites, solvates or polymorphs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula Ia or Ib:



Formula1a

or



Formula Ib

wherein:

21

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms (preferably independently selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur), and is optionally substituted with at least one R^5 and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

5 J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N-, -N(O)- or -C(R^2)-;

J^4 is C, N, or -C(R^6)-;

J^5 is -C(R^6)-, -N(R^6)-, -O- or -S-; with the proviso that a double bond is not present between J^5 and an adjacent ring atom when J^5 is -O- or -S-.

10 — is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds and further provided that when atoms 1 and 2 form a double bond, R^4 is not present;

R^1 is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^{12} ;

15 R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_p R^7 , -NR⁷ R^7 , -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R^7)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and - (CH₂)_qON=CR⁷ R^7 , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

20 Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -C(=NR⁷)-, -C(=NOR⁷)-, -C(=NR⁷)NR⁷-, -C(=NR⁷)NR⁷O-, -S(O)_p-, -SO₂NR⁷-, and -C(=S)NR⁷-;

25 R^3 is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 , provided that when w is 3, no more than 2 of the R^3 groups may be (=O);

30 R^4 is absent or selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

R^4 is selected from the group consisting of H and halo and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R^5 ;

5 R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

10 R^6 is independently selected from the group consisting of H, -CN, and halo and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁷, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R⁷;

15 or, R^4 and R^6 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a 3- to 6-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring, wherein said rings may be optionally substituted one or more times (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by R^5 and/or 1 or 2 (=O) groups;

20 R^6 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷ and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁷, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R⁷;

25 R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenyl, heterocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by R^{12} ;

30

23

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by R^{12} ; or

a) when a variable is $-NR^7R^7$, $-C(O)NR^7R^7$ or $-SO_2NR^7R^7$, R^7 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 ($=O$) groups, or

b) when a variable is $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, R^7 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said hetroacyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independednly selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 ($=O$) groups,

R^8 is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-OR^{10}$, and $-S(O)_p-OR^{10}$ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 ($=O$) groups; and

R^{10} is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 ($=O$) groups;

24

R^{11} is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) substituent independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R^{11'})₂, and -S(O)_pR^{11'} and/or 1 or 2 (=O) groups;

$R^{11'}$ is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

R^{12} is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) times by R¹¹;

R^{13} is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) R⁵;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

25

p is independently 0, 1, or 2;
q is independently an integer from 0-6;
w is an integer from 0-5; and
z is an integer from 0-5

5 with the following provisos:

- (a) if J^4 is N, then J^5 is $-C(R^6)-$;
- (b) if J^5 is O, S or $-N(R^6)-$, then J^4 is $-C-$ or $-C(R^6)-$;
- (c) if m is 0, then z cannot be 0; and
- (d) if J^4 is $-C-$ or $-C(R^6)-$ and J^5 is $-C(R^6)-$, then R^1 cannot be cycloalkyl.

10 The compounds of Formula I (including those of formulae Ia and Ib) can be useful as $\alpha 2C$ adrenergic receptor agonists, and can be useful in the treatment and prevention of allergic rhinitis, congestion (including, but not limited to nasal congestion), migraine, congestive heart failure, cardiac ischemia, glaucoma, stress-induced urinary incontinence, attention deficit hyperactivity disorder, neuronal damage

15 from ischemia and psychotic disorders. Further, the compounds of Formulae Ia and Ib can be useful in the treatment of pain (both chronic and acute), such as pain that is caused by inflammation, neuropathy, arthritis (including osteo and rheumatoid arthritis), diabetes (e.g., diabetes mellitus or diabetes insipidus) or pain of an unknown origin. Examples of neuropathic pain may include but not limited to; diabetic

20 neuropathy, neuralgia of any etiology (e.g. post-herpetic, trigeminal), chemotherapy-induced neuropathy, HIV, lower back pain of neuropathic origin (e.g. sciatica), traumatic peripheral nerve injury of any etiology, central pain (e.g. post-stroke, thalamic, spinal nerve injury). Other pain that can be treated is nociceptive pain and pain that is visceral in origin or pain that is secondary to inflammation or nerve damage

25 in other diseases or diseases of unknown origin. Further, the compounds of Formula I (including those of Formulae Ia and Ib) can be useful in the treatment of symptoms of diabetes. Examples of symptoms of diabetes may include but are not limited to: hyperglycemia, hypertriglyceridemia, increased levels of blood insulin and hyperlipidemia.

30 Alternatively, the present invention provides for a method for the treatment of congestion in a mammal in need thereof which comprises administering to a mammal

26

an effective dose of at least one compound having adrenergic activity wherein said compound is a functionally selective agonist of the α_2c receptor.

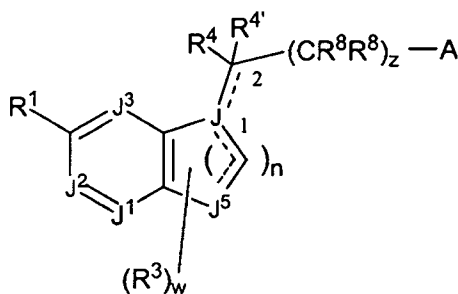
A further embodiment of the present invention is a method for the treatment of congestion in a mammal in need thereof which comprises administering to a mammal an effective dose of at least one compound having adrenergic activity wherein said compound is a functionally selective agonist of the α_2C receptor, wherein the selective agonist of the α_2c receptor has an efficacy that is greater than or equal to 30% E_{max} when assayed in the GTP γ S assay and its efficacy at the α_2A receptor is $\leq 30\%$ E_{max} (GTP γ S assay).

Another embodiment of the present invention is a method for the treatment of congestion in a mammal in need thereof without modifying the blood pressure at therapeutic doses which comprises administering to the mammal an effective dose of at least one compound having adrenergic activity wherein said compound is a selective agonist of the α_2C receptor.

Detailed Description

In an embodiment, the present invention discloses certain heterocyclic compounds which are represented by structural Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein the various moieties are as described above.

In one embodiment, the present invention discloses compounds of Formula Ia which are represented by the structural Formula Ia



Formula Ia

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

7A

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one R^5 and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N-, -N(O)- or -C(R^2)-;

5 J is C, N, or -C(R^6)-;

J^5 is -C(R^6)-, -N(R^6)-, -O- or -S- with the proviso that a double bond is not present between J^5 and an adjacent ring atom when J^5 is -O- or -S-;

— is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds and further provided that when atoms 1 and 2 form a double bond, R^4 is not present;

10 R^1 is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one R^{12} ;

15 R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_p R^7 , -NR⁷ R^7 , -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R^7)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and - (CH₂)_qON=CR⁷ R^7 , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

20 Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -C(=NR⁷)-, -C(=NOR⁷)-, -C(=NR⁷)NR⁷-, -C(=NR⁷)NR⁷O-, -S(O)_p-, -SO₂NR⁷-, and -C(=S)NR⁷-;

25 R^3 is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 , provided that when w is 3, no more than 2 of the R^3 groups may be (=O);

30 R^4 is selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

R^4 is absent or selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl,

28

heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

R^6 is independently selected from the group consisting of H, -CN and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

R^6 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ;

$R^{7'}$ is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ; or

a) when a variable is -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} or -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ and R^{7'} together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in

29

addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 ($=O$) groups, or

5 b) when a variable is $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, R^7 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 ($=O$) groups, R^8 is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

15 R^9 is independently selected from the group consisting of H, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-OR^{10}$, and $-S(O)_p-OR^{10}$ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 ($=O$) groups; and

20 R^{10} is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 ($=O$) groups;

25 R^{11} is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11'})_2$, and $-S(O)_pR^{11'}$ and/or 1 or 2 ($=O$) groups;

30 $R^{11'}$ is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

30

R^{12} is independently selected from selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R¹¹, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R¹¹;

R^{14} is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2 or 3;

p is independently 0-2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5,

with the following provisos:

(a) if J is N, then J⁵ is -C(R⁶)-;

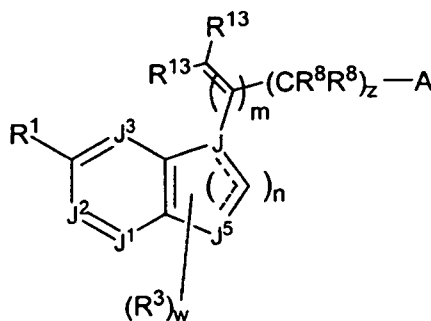
(b) if J⁵ is O, S or -N(R⁶)-, then J is -C- or -C(R⁶)-;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is -C- or -C(R⁶)- and J⁵ is -C(R⁶)-, then R¹ cannot be cycloalkyl.

In another embodiment, the present invention discloses compounds of Formula I which are represented by the structural Formula Ib

31



Formula Ib

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

5 A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one R^5 and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N-, -N(O)- or -C(R^2)-;

J is C, N, or -C(R^6)-;

10 J^5 is -C(R^6)-, -N(R^6)-, -O- or -S-, with the proviso that a double bond is not present between J^5 and an adjacent ring atom when J^5 is -O- or -S-;

— is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds;

15 R^1 is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one R^{12} ;

20 R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_p R^7 , -NR⁷ R^7 , -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R^7)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and -(CH₂)_qON=CR⁷ R^7 , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -C(=NR⁷)-, -C(=NOR⁷)-, -C(=NR⁷)NR⁷-, -C(=NR⁷)NR⁷O-, -S(O)_p-, -SO₂NR⁷-, and -C(=S)NR⁷-;

25 R^3 is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups

optionally substituted with at least one R^5 , provided that when w is 3, no more than 2 of the R^3 groups may be (=O);

R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

R^6 is independently selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

R^6 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ;

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ; or

a) when a variable is -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} or -SO₂NR⁷R^{7'}, R^7 and R^7' together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in

addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

5 b) when a variable is $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, R^7 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, R^8 is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

15 R^9 is independently selected from the group consisting of H, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-OR^{10}$, and $-S(O)_p-OR^{10}$ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups; and

20 R^{10} is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

25 R^{11} is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11'})_2$, and $-S(O)_pR^{11'}$ and/or 1 or 2 (=O) groups;

30 $R^{11'}$ is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

34

R^{12} is independently selected from selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R¹¹, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R¹¹;

R^{13} is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵;

R^{14} is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5

with the following provisos:

(a) if J is N, then J⁵ is -C(R⁶)-;

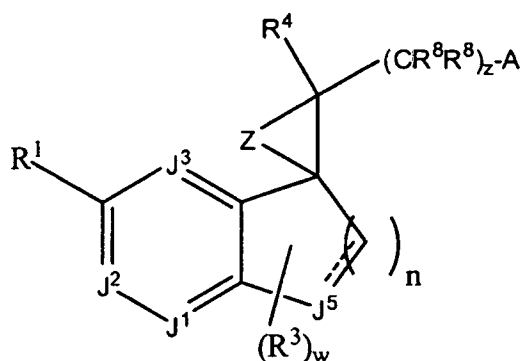
(b) if J⁵ is O, S or -N(R⁶)-, then J is -C- or -C(R⁶)-;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is -C- or -C(R⁶)- and J⁵ is -C(R⁶)-, then R¹ cannot be cycloalkyl.

35

In another embodiment, the present invention discloses compounds of Formula I which is represented by the structural Formula Ic



Ic

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

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one R^5 and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N-, -N(O)- or -C(R^2)-;

J^5 is -C(R^6)-, -N(R^6)-, -O- or -S-, with the proviso that a double bond is not present between J^5 and an adjacent ring atom when J^5 is -O- or -S-;

— is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds;

R^1 is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one R^{12} ;

R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_p R^7 , -NR⁷ R^7 , -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R^7)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and -(CH₂)_qON=CR⁷ R^7 , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -C(=NR⁷)-, -C(=NOR⁷)-, -C(=NR⁷)NR⁷-, -C(=NR⁷)NR⁷O-, -S(O)_p-, -SO₂NR⁷-, and -C(=S)NR⁷-;

36

R^3 is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 , provided that when w is 3, no more than 2 of the R^3 groups may be (=O);

R^4 is selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

R^6 is independently selected from the group consisting of H, -CN and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷ and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁷, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R⁷;

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ;

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ; or

a) when a variable is -NR⁷R⁷, -C(O)NR⁷R⁷ or -SO₂NR⁷R⁷, R^7 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached independently form

37

a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, -N(R⁹)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R⁵ moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

b) when a variable is -(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}, R⁷ and R^{7'} together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independently selected from the group consisting of O, N, -N(R⁹)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R⁵ moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, R⁸ is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

R⁹ is independently selected from the group consisting of H, -C(O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹⁰, and -S(O)_p-OR¹⁰ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups; and

R¹⁰ is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

R¹¹ is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R^{11'})₂, and -S(O)_pR^{11'} and/or 1 or 2 (=O) groups;

R^{11'} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

28

R^{12} is independently selected from selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R¹¹, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R¹¹;

R^{14} is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5 ,

with the following provisos:

(a) if J is N, then J⁵ is -C(R⁶)-;

(b) if J⁵ is O, S or -N(R⁶)-, then J is -C- or -C(R⁶)-;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is -C- or -C(R⁶)- and J⁵ is -C(R⁶)-, then R¹ cannot be cycloalkyl.

In one embodiment R¹ is optionally substituted (preferably 1 to 5 times) aryl (preferably optionally substituted phenyl) or optionally substituted (preferably 1 to 5 times) heteroaryl, wherein the optional substituents are, for example, any of the "ring system substituents" identified below. Preferred heteroaryl rings include pyridine, pyrimidine, furan, pyrrole, thiophene, pyridazine, pyrazine, indolizine, indole,

39

isoindole, indoline, benzofuran, benzothiophene, indazole, benzimidazole, benzthiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinazoline, quinoxaline, and naphthyridine. More preferred heteroaryl rings include pyridine, pyrimidine, furan, pyrrole, thiophene, pyridazine, pyrazine, indole, indoline, benzofuran,

5 benzothiophene, benzimidazole, and benzthiazole. Most preferred heteroaryl rings include pyridine, pyrimidine, furan, pyrrole, and thiophene. Preferred optional substituents include alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 5, preferably 1 to 3, times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and haloalkoxy.

In another embodiment, R¹ is an optionally substituted pyridine ring.

In another embodiment, R¹ is an optionally substituted pyrimidine ring.

In another embodiment, R¹ is an optionally substituted furan ring.

In another embodiment, R¹ is an optionally substituted pyrrole ring.

15 In another embodiment A is an optionally substituted 5-membered heteroaryl, heterocyclenyl or heterocyclyl ring. Preferred optionally substituted heteroaryl, heterocyclenyl or heterocyclyl 5-membered rings include, for example, imidazole, thiazole, pyrrole, isoxazole, oxazole, isothiazole, pyrazole, imadazoline, imidazol-2-one, imidazol-2-thione, 2-aminoimidazoline, oxazoline, oxazol-2-one, oxazol-2-thione, 20 2-aminooxazoline, thiazoline, thiazol-2-one, thiazol-2-thione, 2-aminothiazoline, pyrroline, pyrazoline, pyrrolidine, imidazolidine, and pyrazolidine. A more preferred set of 5-membered rings includes: imidazole, imadazoline, imidazol-2-one, imidazol-2-thione, 2-aminoimidazoline, oxazoline, oxazol-2-one, oxazol-2-thione, and 2-aminooxazoline. A most preferred set of 5-membered rings includes imidazole.

25 Optionally substituents include any of the "ring system substituents" identified below.

In another embodiment, if J¹-J³ are -C(H)-, R¹ is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is unsubstituted imidazolyl.

30 In another embodiment, if J¹-J² are -C(H)-, J³ is -N-, R¹ is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is unsubstituted imidazolyl.

40

In another embodiment, if J^1 - J^3 are $-C(H)-$, J is $-N-$, J^5 is $-C(H)-$, n is 1, R^3 is H, R^4 is H, $R^{4'}$ is H, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, A is unsubstituted imidazolyl, $z = 0$, and $n = 1$ or 2.

5 In another embodiment, if J^1 - J^3 are $-C(H)-$, J is $-C-$, J^5 is $-N(R^6)-$, n is 1, R^3 is H, R^4 is H, $R^{4'}$ is H, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, A is unsubstituted imidazolyl, $z = 0$, and $n = 1$ or 2.

In another embodiment, if J^1 - J^3 are $-C(H)-$, J is $-C-$, J^5 is $-O-$, n is 1, R^3 is H, R^4 is H, $R^{4'}$ is H, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, A is unsubstituted imidazolyl, $z = 0$, and $n = 1$ or 2.

10 In another embodiment, if J^1 - J^3 are $-C(H)-$, J is $-C-$, J^5 is $-S-$, n is 1, R^3 is H, R^4 is H, $R^{4'}$ is H, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, A is unsubstituted imidazolyl, $z = 0$, and $n = 1$ or 2.

In another embodiment, if J is N, then J^5 is $-C(R^6)-$.

In another embodiment, if J is C, then J^5 is $-N(R^6)-$.

15 In another embodiment, if J is C, then J^5 is $-O-$.

In another embodiment, if J is C, then J^5 is $-S-$.

In another embodiment, if J is C, then J^5 is $-C(R^6)-$.

In another embodiment, if J is $C(R^6)$, then J^5 is $-O-$.

In another embodiment, if J is $C(R^6)$, then J^5 is $-S-$.

20 In another embodiment, if J is $C(R^6)$, then J^5 is $-C(R^6)-$.

In another embodiment, J^1 - J^3 are each $-C(R^2)-$.

In another embodiment, J^1 is $-N-$.

In another embodiment, J^2 is $-N-$.

In another embodiment, J^3 is $-N-$.

25 In another embodiment, J^2 and J^3 are both $-N-$.

In another embodiment, A is a 5-membered heterocyclic ring containing at least one ring nitrogen.

In another embodiment, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is an imadazoline.

30 In another embodiment, A is substituted with 1 or 2 ($=O$).

In another embodiment, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is a 2-aminoimidazoline.

41

In another embodiment, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is a 2-aminooxazoline.

In another embodiment, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is an imidazol-2-one.

5 In another embodiment, R^1 is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, furan or pyrrole ring, and A is an imidazol-2-thione.

In another embodiment, R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_pR⁷, -NR⁷R⁷, -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R⁷)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and -(CH₂)_qON=CR⁷R⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵.

In another embodiment, R^2 is H.

In another embodiment, Y is selected from a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -S(O)_p-, and -SO₂NR⁷-.

15 In another embodiment, R^3 is independently selected from H, -CN and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵.

In another embodiment, R^4 is independently selected from H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵.

25 In another embodiment, R^4 is independently selected from H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵.

In another embodiment, in Formula Ia, atoms 1 and 2 form a double bond and R⁴ does not exist.

30 In another embodiment, R^5 is independently selected from H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl,

47

heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents.

In another embodiment, R⁵ is independently selected from H, halo, -OH, -CN, and alkyl.

5 In another embodiment, R⁶ is independently selected from H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂-NR⁷R^{7'}.

10 In another embodiment, R⁶ is independently selected from H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂-NR⁷R^{7'}.

In another embodiment, R⁶ is independently selected from H, optionally substituted alkyl, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂-NR⁷R^{7'}.

15 In another embodiment, R⁷ is independently selected from H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents.

20 In another embodiment, R⁷ is independently selected from H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents.

25 In another embodiment, when a variable is -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} or -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ and R^{7'} together with the N atom to which they are attached form a aziridine, azetidine, pyrrole, pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine ring, each of which are optionally substituted by R⁵.

30 In another embodiment, R⁸ is independently selected from H, halo or alkyl.

43

In another embodiment, R^{12} is independently alkyl, haloalkyl, $-NO_2$, $-CN$, halo, $-OH$, amino, alkylamino, dialkylamino or alkoxy.

In another embodiment R^{13} is independently H or alkyl.

5 In another embodiment, m is 1 and z is 0-5, more preferably 0-3, most preferably 0 or 1.

In another embodiment, n is 1.

In another embodiment, n is 2.

In another embodiment, p is 0-2.

10 In another embodiment, z is an interger from 0-6, preferably 1-5, most preferably 1-3.

In another embodiment, m is 0 and z is an integer from 1-5, preferably 1 or 2, most preferably 1.

In another embodiment, A is imidazolyl.

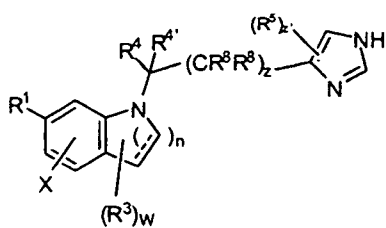
In another embodiment, J is N.

15 In another embodiment, J^5 is $-N(R^6)-$.

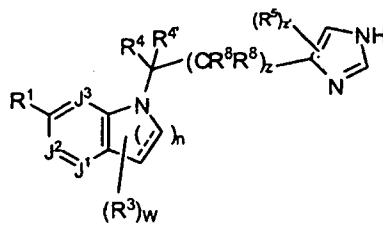
In another embodiment, the present invention discloses compounds which are represented by structural formulae II-IX or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein the various definitions are those described above for Formula I:

20

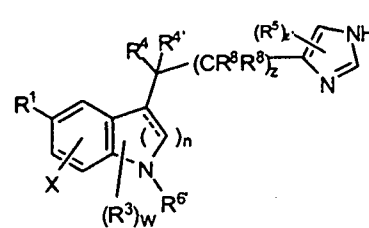
44



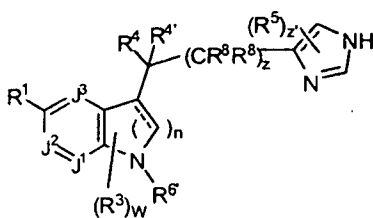
Formula II



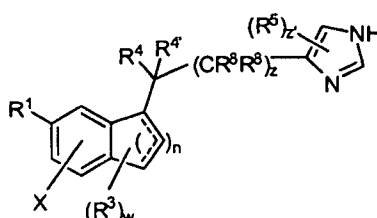
Formula III



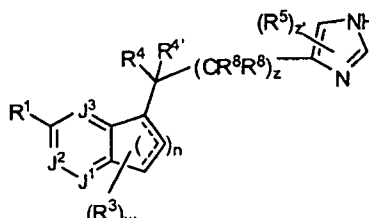
Formula IV



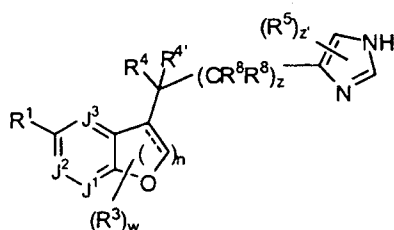
Formula V



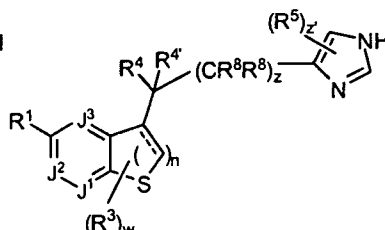
Formula VI



Formula VII



Formula VIII



Formula IX

and z' is an interger from 0-3.

Another embodiment of the compounds of Formulae II-IX are those wherein

X is halo or H,

J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N- or -C(R^2)-;

R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted oxazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted pyridazinyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted tetrazolyl, optionally substituted imidazopyrimidinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isothiazolyl, optionally substituted indazolyl, optionally substituted benzofuranyl, optionally substituted benzothiophenyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted benzimidazolyl, optionally substituted benzthiazolyl, optionally substituted quinoxaliny,

45

wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalkyl, amino-C(O)-alkyl, amino-C(O)-O-alkyl, amino-S(O)₂-alkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

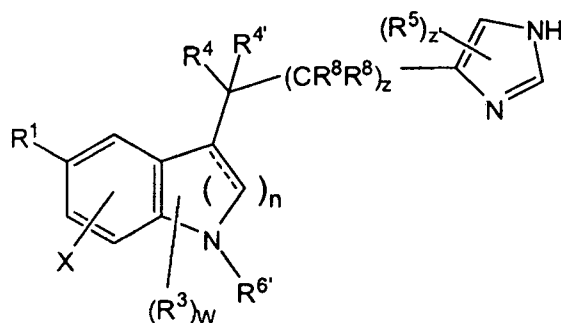
z is an interger from 1 to 3;

z' is an integer from 0-2 and

and the remaining definitions are defined above in Formula I.

Another embodiment of the present invention is compounds of Formulae II or III wherein n is 1, z is 1, w is 0, z' is 0 or 1 and R⁴ is H and the remaining definitions are defined above in Formula I.

Another embodiment of the present invention is the compounds of Formula I that have the structural formula IV



Formula IV

or a pharmaceutically acceptable salt, ester, solvate, or prodrug of said compound, wherein:

X is H or halo;

— is a single or double bond;

R¹ is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl,

46.

haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy ;

5 R^3 is independently selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

10 R^4 is independently selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

15 R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

20 R^6 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

25 R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ substituents;

30 R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ substituents ; or

47

a) when a variable is $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ or $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, R^7 and $\text{R}^{7'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms selected from the group consisting of O, N, $-\text{N}(\text{R}^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties,

R^8 is independently H or alkyl;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$, and $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, and $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ substituents; and

R^{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, and $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ substituents;

R^{11} is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

z is an integer from 0-5;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1 or 2;

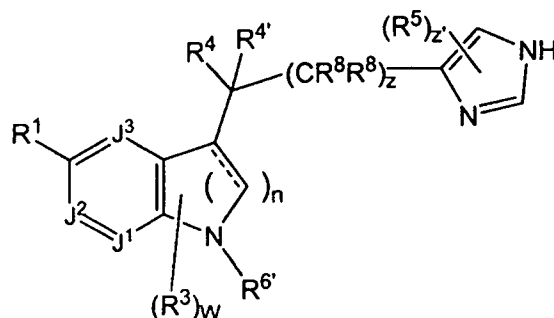
q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, or 3; and

z' is 0, 1, 2, or 3.

Another embodiment of the present invention are the compounds of Formula I that have the structural formula V

48



Formula V

or a pharmaceutically acceptable salt, ester, solvate or prodrug of said compound, wherein:

5 J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N- or -C(R^2)-;

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

R^1 is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 10 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

15 R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_pR⁷, -NR⁷R⁷, -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R⁷)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and -(CH₂)_qON=CR⁷R⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵;

20 Y is selected from a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -S(O)_p-, and -SO₂NR⁷-.

R^3 is independently selected from the group consisting of H, and halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R⁵ provided that when w is 3, no more than 2 of the R³ groups may be (=O);

49

R^4 is independently selected from the group consisting of H, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

5 R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

10 R^6 is independently selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, and -S(O)_pR⁷ substituents, and -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ and -SO₂NR⁷R^{7'};

R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ substituents;

20 R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ substituents; or

25 a) when a variable is is -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} or -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ and R^{7'} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms selected from the group consisting of O, N, -N(R⁹)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R⁵ moieties,

30 R^8 is independently H or alkyl;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, -C(O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹⁰, and -S(O)_p-OR¹⁰ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl,



heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents; and

R¹⁰ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ substituents;

R¹¹ is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl;

z is an integer from 0-5;

n is independently 1, 2, or 3;

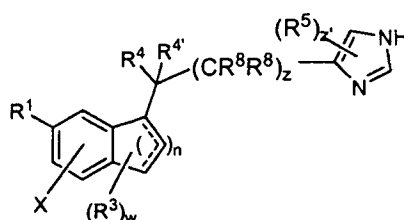
p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, or 3; and

z' is 0, 1, 2, or 3.

Another embodiment of the present invention are the compounds of Formula I that have the structural formula VI



Formula VI

wherein

R¹ is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl and optionally substituted pyrrolyl and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times

51

by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

X is H or halo;

z is an interger from 0-5;

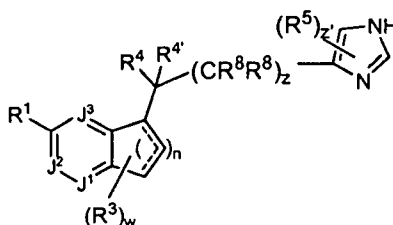
5 w is an integer from 0-3;

z' is an interger from 0-3; and

n is independently 1, 2 or 3,

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

10 Another embodiment of the present invention are the compounds of Formula I that have the structural Formula VII



Formula VII

15 wherein:

J¹, J² and J³ are independently -N- or -(CR²)-;

R¹ is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl and optionally substituted pyrrolyl and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

20

25

X is H or halo;

z is an integer from 0-5;

w is 0, 1, 2, or 3; and

z' is 0, 1, 2, or 3; and

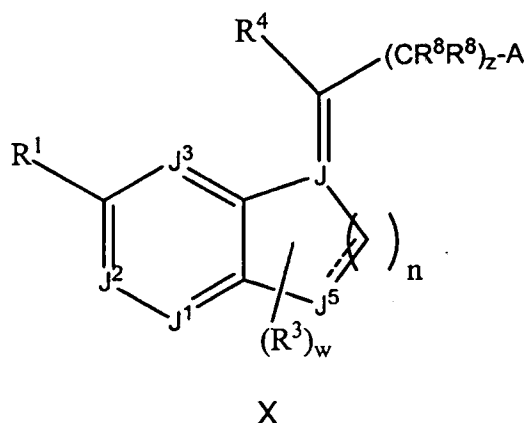
52

n is independently 1, 2, or 3,

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

Another embodiment of the compounds of Formula I is compounds represented by the structural Formula X

5



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

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one R^5 and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

15 J^1 , J^2 , and J^3 are independently -N-, -N(O)- or -C(R^2)-;

J is C;

J^5 is -C(R^6)-, -N(R^6)-, -O- or -S-, with the proviso that a double bond is not present between J^5 and an adjacent ring atom when J^5 is -O- or -S-;

20 ----- is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds

R^1 is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one R^{12} ;

25 R^2 is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_p R^7 , -NR⁷ R^7 , -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R^7)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, and -(CH₂)_qON=CR⁷ R^7 , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

Y is selected from the group consisting of a bond, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, $-C(=O)O-$, $-C(=NR^7)-$, $-C(=NOR^7)-$, $-C(=NR^7)NR^7-$, $-C(=NR^7)NR^7O-$, $-S(O)_p-$, $-SO_2NR^7-$, and $-C(=S)NR^7-$;

5 R^3 is independently selected from the group consisting of H, halo, and $(=O)$, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 , provided that when w is 3, no more than 2 of the R^3 groups may be $(=O)$;

10 R^4 is selected from the group consisting of H, $-CN$, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R^5 ;

15 R^5 is independently selected from the group consisting of H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, and $-S(O)_pR^7$, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, and $-S(O)_pR^7$ substituents and/or 1 or 2 $(=O)$ groups,

20 R^6 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, and $-S(O)_pR^7$ and/or 1 or 2 $(=O)$ groups substituents, and $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^{7'}$, $-SO_2R^7$ and $-SO_2NR^7R^{7'}$;

25 R^7 is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ;

30 $R^{7'}$ is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and

SH

heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R^{12} ; or

a) when a variable is $-NR^7R^7$, $-C(O)NR^7R^7$ or $-SO_2NR^7R^7$, R^7 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

b) when a variable is $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, R^7 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independently selected from the group consisting of O, N, $-N(R^9)-$ and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R^5 moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, R^8 is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-OR^{10}$, and $-S(O)_p-OR^{10}$ and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups; and

R^{10} is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, and $-S(O)_pR^{11}$ substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

R^{11} is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the

55

group consisting of halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R^{11'})₂, and -S(O)_pR^{11'} and/or 1 or 2 (=O) groups;

R^{11'} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl;

R¹² is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, and -S(O)_pR¹¹ and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R¹¹;

R¹⁴ is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5

with the following provisos:

(a) if J is N, then J⁵ is -C(R^{6'})-;

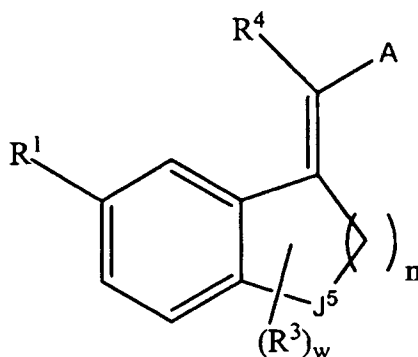
(b) if J⁵ is O, S or -N(R^{6'})-, then J is -C- or -C(R^{6'})-;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is -C- or -C(R^{6'})- and J⁵ is -C(R^{6'})-, then R¹ cannot be cycloalkyl.

56

An embodiment of the compounds of Formula X is compounds represented by structural Formual Xa:



Xa

or their pharmaceutically acceptable esters or salts, wherein the variables are those defined above for Formula X.

A further embodiment of the compounds of Formula Xa or their pharmaceutically acceptable esters or salts wherein:

A is imidazole;

R¹ is optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy

n is 1 or 2;

J⁵ is -CH₂-, -O-, or -S-,

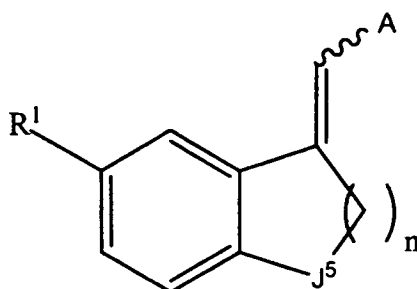
w is 0 or 1; and

R³ is independently H or alkyl.

A further embodiment of the compounds of Formula X is compounds represented by structural Formula Xb

-47

SG

**Xb**

or a pharmaceutically acceptable ester or salt thereof wherein

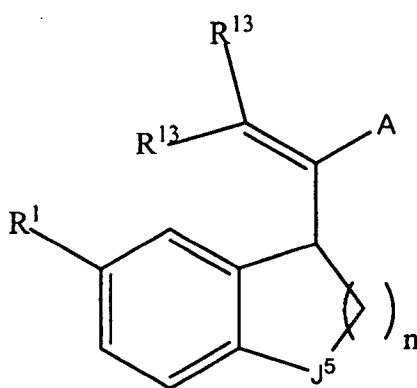
R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

n is 1 or 2;

~~~~~ indicates that A may be cis or trans with the bicyclic ring; and

$J^5$  is  $-CH_2-$ ,  $-O-$ , or  $-S-$ .

A further embodiment of the compounds of Formula X is compounds represented by structural Formula XI

**XI**

or a pharmaceutically acceptable ester or salt thereof

wherein

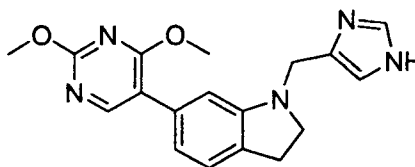
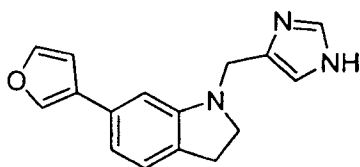
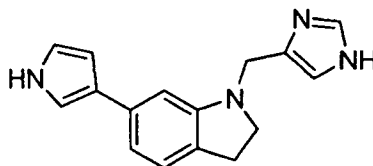
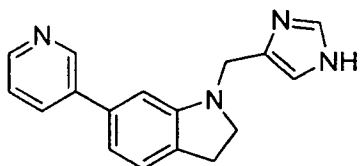
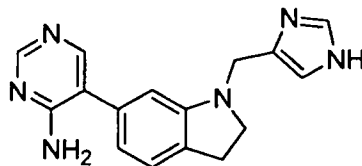
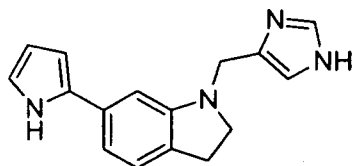
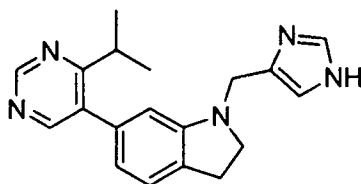
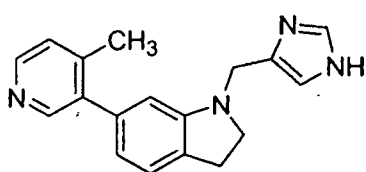
A is imidazole;

$R^1$  is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino, -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-alkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

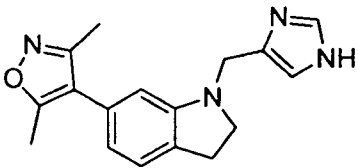
n is 1 or 2; and

$J^5$  is  $-(CH_2)-$ ,  $-O-$ , or  $-S-$ .

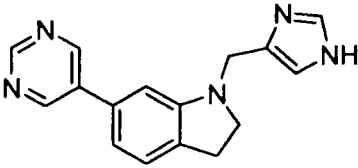
A group of compounds is shown below:



59

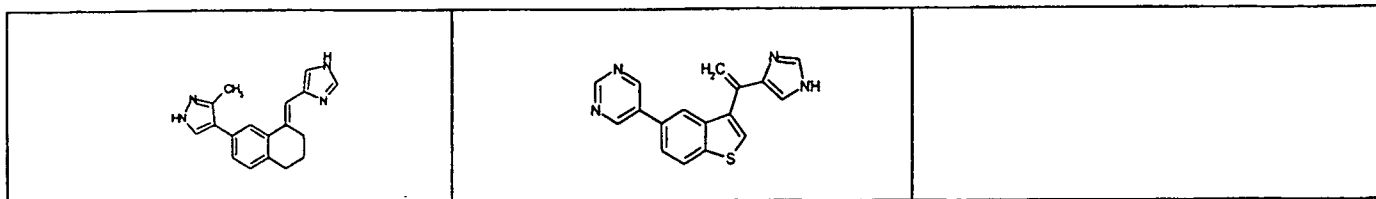


, and



5 An especially preferred group of compounds of the invention is shown below:  
shown below:

|                                                   |                                                   |                                                   |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <chem>c1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>          | <chem>Nc1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         | <chem>CNc1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>        |
| <chem>c1ccc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         | <chem>c1cc[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> | <chem>Cc1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         |
| <chem>Cc1nc(C)c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> | <chem>Cc1nc(C)c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> | <chem>Cc1c[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> |
| <chem>Cc1c[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> | <chem>Cc1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         | <chem>c1ccc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         |
| <chem>c1ccc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         | <chem>Cc1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         | <chem>Cc1c[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> |
| <chem>Cc1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>         | <chem>c1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>          | <chem>Cc1c[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> |
| <chem>Cc1c[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> | <chem>c1cc2c(cc1)CCN2Cc3c[nH]c4c3</chem>          | <chem>Cc1c[nH]c2cc3c(cc12)CCN3Cc4c[nH]c5c4</chem> |



A further embodiment of the present invention is compounds of Formula I in isolated and purified form.

- 5 Another embodiment of the present invention is a method for selectively stimulating  $\alpha_2C$  adrenergic receptors in a cell in need thereof, comprising contacting said cell with a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I.

10 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.

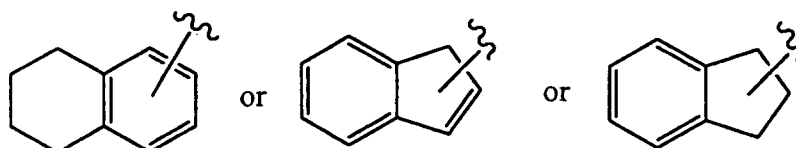
15 "Congestion" refers to all type of congestion including, but not limited to, congestion associated with perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, rhinitis medicamentosa, sinusitis, acute rhinosinusitis, or chronic rhinosinusitis or when the congestion is caused by polyps or is associated with the common cold.

20 "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. The term "substituted alkyl"

25 means that the alkyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)<sub>2</sub>, carboxy and -C(O)O-alkyl. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and t-butyl.

"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-butyngyl and 3-methylbutynyl. The term "substituted alkynyl" means that the alkynyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system, in which at least one of the multicyclic rings is an aryl ring, 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. Non-limiting examples of aryl multicyclic ring systems include:

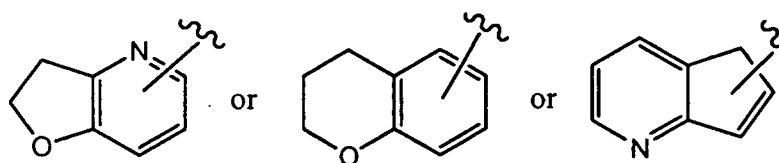


"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system, in which at least one of the multicyclic rings is aromatic, comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, 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. Non-limiting

62

examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxaliny, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinoliny, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinoliny, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like.

Non-limiting examples of heteroaryl multicyclic ring systems include:



"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.

"Halogen" and "Halo" mean fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine or bromine, and more preferred are fluorine and chlorine.

"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

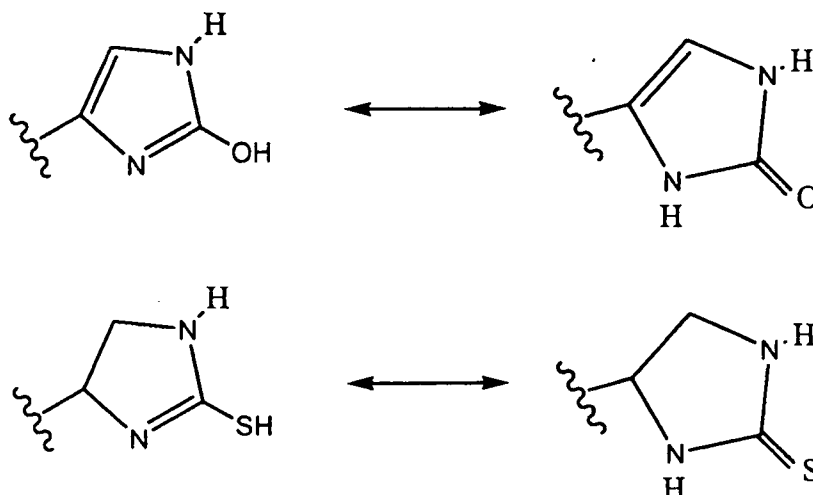
independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocyclyl,  $Y_1Y_2N-$ ,  $Y_1Y_2N$ -alkyl-,  $Y_1Y_2NC(O)-$  and  $Y_1Y_2NSO_2-$ , wherein  $Y_1$  and  $Y_2$  may be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, and aralkyl.

"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 protected moieties 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, imidazolidinyl, pyrazolidinyl and the like.

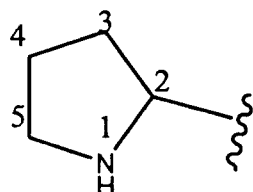
Compounds of Formula I and salts, esters, solvates and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention. Non-limiting examples of tautomeric forms that are part of this invention are as follows:

-54

64

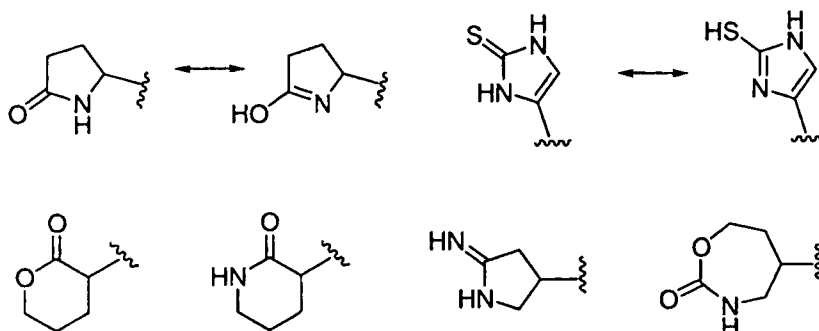


It should be noted that in saturated heterocyclyl containing systems of this invention, there are no hydroxyl, amino, or thiol groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S atom. Thus, for example, in the ring:

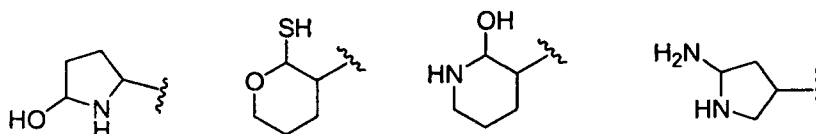


there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5. It should also be noted that this definition does not preclude (=O), (=S), or (=N) substitutions, or their tautomeric forms, on C atoms adjacent to a N, O or S. Thus, for example, in the above ring, (=O) substitution on carbon 5, or its imino ether tautomer is allowed.

Non-limiting examples which illustrate the present invention are as follows:



The following non-limiting examples serve to illustrate radicals not contemplated by the present 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.

5 "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.

10 "Heterocyclalkyl" or "heteroarylalkyl" means a heterocyclalkyl group in which the heterocyclalkyl and the alkyl are as previously described. Preferred heterocyclalkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable heterocyclalkyl groups include piperidylmethyl, piperidylethyl, pyrrolidylmethyl, morpholinylpropyl, piperazinylethyl, azindylmethyl, azetidylethyl, oxiranylpropyl and the like. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

15 "Heterocyclenyl" (or "heterocycloalkenyl") means a non-aromatic 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 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 6 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 monocyclic azaheterocyclenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6- tetrahydropyridyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolynyl, 2-pyrazolynyl, 2-oxazolynyl, 2-thiazolynyl, and the like. Non-limiting examples of suitable oxaheterocyclenyl groups include 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic

20

25

30

LG

oxaheterocyclenyl group is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Non-limiting examples of suitable monocyclic thiaheterocyclenyl rings include dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like.

5 "Heterocyclenylalkyl" means a heterocyclenyl-alkyl group in which the heterocyclenyl and the alkyl are as previously described.

"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.

10 "Acyl" means an organic acid group in which the -OH of the carboxyl group is replaced by some other substituent. Suitable non-limiting examples include H-C(O)-, alkyl-C(O)-, cycloalkyl-C(O)-, heterocyclyl-C(O)-, and heteroaryl-C(O)- groups 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.

15 "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.

20 "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.

"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.

25 "Aralkyloxy" or "arylalkyloxy" 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.

30 "Heteroarylalkoxy" means a heteroarylalkyl-O-group in which the heteroarylalkyl group is as previously described.

"Heterocyclylalkoxy" means a heterocyclylalkyl-O group in which the heterocyclylalkyl group is as previously described.

67

"Heterocyclenylalkoxy" means a heterocyclenylalkyl-O group in which the heterocyclenylalkyl group is as previously described.

"Alkylthio" 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<sub>2</sub>)- 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<sub>2</sub>)- 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

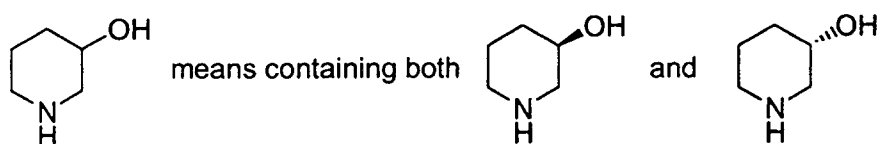
sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

It is noted that carbons of formula I can be replaced with 1-3 silicon atoms, provided all valency requirements are satisfied.

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

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

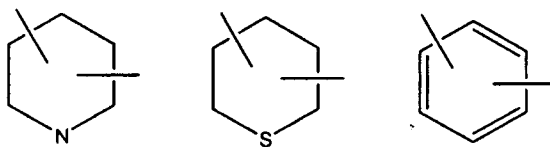
10



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

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

15



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

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

20



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

25

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

69

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.

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

Unless defined otherwise, all definitions for the variables follow the convention that the group to the right forms the point of attachment to the molecule; i.e., if a  
10 definition is arylalkyl, this means that the alkyl portion of the definition is attached to the molecule.

Further, all divalent variable are attached from left to right. For example when  $R^2$  is  $-(CH_2)_qN(R^7)YR^7$ , and Y is  $-C(=O)NR^7$ , then  $R^1$  forms the group  $-(CH_2)_qN(R^7) - C(=O)N(R^7)-R^7$ .

15 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  
20 contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B.  
25 Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

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  
30 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-

5 (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<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl  
(such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, N,N-di (C<sub>1</sub>-  
C<sub>2</sub>)alkylcarbamoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C<sub>2</sub>-  
10 C<sub>3</sub>)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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyloxymethyl, 1-((C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyloxy)ethyl, (C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkanoyl, α-amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)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)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)<sub>2</sub> or glycosyl (the  
radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a  
20 carbohydrate), and the like.

If a compound of Formula I incorporates -NH- functional group, such as in a  
primary or secondary amine or in a nitrogen-containing heterocycle, such as  
imidazole or piperazine ring, 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,  
25 RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl,  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-  
aminoacyl, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> wherein Y<sup>1</sup> is H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or benzyl, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup>  
wherein Y<sup>2</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl and Y<sup>3</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, carboxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, amino(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminoalkyl, -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> wherein Y<sup>4</sup> is H or  
30 methyl and Y<sup>5</sup> is mono-N- or di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or  
pyrrolidin-1-yl, and the like.

71

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 illustrative solvates include ethanولات, methanولات, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H<sub>2</sub>O.

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).

Metabolic conjugates, such as glucuronides and sulfates which can undergo reversible conversion to the compounds of Formula I are contemplated in the present invention.

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

The terms "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form," as used herein, 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  
5 sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

"Capsule" is meant to describe 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  
10 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" is meant to describe a compressed or molded solid dosage form containing the active ingredients with suitable diluents. The tablet can be prepared by  
15 compression of mixtures or granulations obtained by wet granulation, dry granulation or by compaction.

"Oral gels" is meant to describe to the active ingredients dispersed or solubilized in a hydrophillic semi-solid matrix.

"Powders for constitution" refers to powder blends containing the active  
20 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  
25 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  
30 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

93

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" is meant to describe 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" means 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" refers to 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 compounds of Formula I can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formulae Ia and Ib herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of Formula I 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 Formula I may be formed, for example, by reacting a compound of Formulae Ia and Ib 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,

selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

Diastomeric 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 diastomeric 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 Formulae Ia and Ib 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.

Polymorphic forms of the compounds of Formula I, and of the salts, solvates and prodrugs of the compounds of Formula I, are intended to be included in the present invention

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  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , and  $^{36}\text{Cl}$ , respectively.

Certain isotopically-labelled compounds of Formula I (e.g., those labeled with  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$ ) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e.,  $^3\text{H}$ ) and carbon-14 (i.e.,  $^{14}\text{C}$ ) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e.,  $^2\text{H}$ ) 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

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 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.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates and prodrugs of the compounds as well as the salts and solvates of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons or sulfurs on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. 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. 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

77

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.

- 5           The compounds according to the invention have pharmacological properties; in particular, the compounds of Formula I can be useful as  $\alpha_2C$  adrenoreceptor agonists.

10           A preferred dosage is about 0.001 to 500 mg/kg of body weight/day of the compound of Formulae Ia and Ib. An especially preferred dosage is about 0.01 to 25 mg/kg of body weight/day of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound.

- 15           The compounds of this invention may also be useful in combination (administered together or sequentially) with one or more therapeutic agents such as, for example, glucosteroids, PDE-4 inhibitors, anti-muscarinic agents, cromolyn sodium,  $H_1$  receptor antagonists, 5-HT<sub>1</sub> agonists, NSAIDs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor agonists,  $\beta$ -blockers,  $\beta$ -agonists (including both long and short acting), leukotriene antagonists, diuretics, aldosterone antagonists, ionotropic agents, natriuretic peptides, pain management/analgesic agents, anti-anxiety agents, anti-migraine agents, and therapeutic agents suitable for
- 20           treating heart conditions, psychotic disorders, and glaucoma.
- Suitable steroids include prednisolone, fluticasone (including all ester such as the propionate or furoate esters), triamcinolone, beclomethasone, mometasone (including any ester form such as mometasone furoate), budasamine, ciclesonide betamethasone, dexamethasone, prednisone, flunisolide, and cortisone.
- 25           Suitable PDE-4 inhibitors include roflumilast, theophylline, rolipram, piclamilast, cilomilast and CDP-840.

          Suitable antiimuscarinic agents include ipratropium bromide and tiotropium bromide.

- 30           Suitable  $H_1$  antagonists include astemizole, azatadine, azelastine, acrivastine, brompheniramine, cetirizine, chlorpheniramine, clemastine, cyclizine, carebastine, cyproheptadine, carbinoxamine, descarboethoxyloratidine, diphenhydramine, doxylamine, dimethindene, ebastine, epinastine, efletirizeine, fexofenadine,

78

hydroxyzine, ketotifen, loratidine, levocabastine, meclizine, fexofenadine, hydroxyzine, ketotifen, loratadine, levocabastine, meclizine, mizolastine, mequitazine, mianserin, noberastine, norastemizole, picumast, pyrilamine, promethazine, terfenadine, tripeleennamine, temelastine, trimeprazine or triprolidine..

- 5            Suitable anti-inflammatory agents include aspirin, diclofenac, diflunisal, etodolac, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, nabumetone, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac, and tolmetin.

             Suitable aldosterone antagonists include spironolactone.

             Suitable ionotropic agents include digitalis.

- 10           Suitable angiotensin II receptor agonists include irbesartan and losartan.

             Suitable diuretics include spironolactone, methyclothiazide, bumetanide, torsemide, hydroflumethiazide, trichlormethiazide, hydrochlorothiazide, triamterene, ethacrynic acid, methyclothiazide, hydrochlorothiazide, benzthiazide, hydrochlorothiazide, quinethazone, hydrochlorothiazide, chlorthalidone, furosemide, indapamide, hydrochlorothiazide, triamterene, trichlormethiazide, hydrochlorothiazide, amiloride HCl, amiloride HCl, metolazone, trichlormethiazide, bendroflumethiazide, hydrochlorothiazide, polythiazide, hydroflumethiazide, chlorthalidone, and metolazone.

- Suitable pain management/analgesic agents include Celecoxib, amitriptyline, ibuprofen, naproxen, gabapentin, tramadol, rofecoxib, oxycodone HCl, acetaminophenoxycodone HCl, carbamazepine, amitriptyline, diclofenac, diclofenac, etodolac, fenoprofen calcium, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac tromethamine, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetin sodium, valdecoxib, diclofenac/ misoprostol, oxycontin, vicodin, darvocet, percocet, morphine sulfate, dilaudid, stadol, stadol NS, acetaminophen with codeine, acetaminophen with codeine #4, Lidoderm<sup>®</sup> patches, ziconotide, duloxetine, roboxetine, gabapentin and pregabalin.

- 20           Suitable  $\beta$ -blockers include acebutolol, atenolol, atenolol/chlorthalidone, betaxolol, bisoprolol fumarate, bisoprolol/HCTZ, labetalol, metoprolol tartrate, nadolol, pindolol, propranolol, propranolol/HCTZ, sotalol, and timolol.

- 30           Suitable  $\beta$ -agonists include dobutamine, ritodrine, salbutamol, levalbuterol, metaproternol, formoterol, fenoterol, bambuterol, brocaterol, clenbuterol, terbutaline, tulobutol, epinephrine, isoprenalin, and hexoprenalin.

79.

Suitable leucotriene antagonists include levamisole.

Suitable anti-migraine agents include rovatriptan succinate, naratriptan HCl, rizatriptan benzoate, sumatriptan succinate, zolmitriptan, almotriptan malate, methysergide maleate, dihydroergotamine mesylate, ergotamine tartrate, ergotamine tartrate/caffeine, Fioricet<sup>®</sup>, Fiorinal<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, and Depakote<sup>®</sup>.

Suitable anti-anxiety and anti-depressant agents include amitriptyline HCl, bupropion HCl, citalopram hydrobromide, clomipramine HCl, desipramine, fluoxetine, fluvoxamine maleate, maprotiline HCl, mirtazapine, nefazodone HCl, nortriptyline, paroxetine HCl, protriptyline HCl, sertraline HCl, doxepin, and trimipramine maleate.

Suitable angiotensin converting enzyme inhibitors include Captopril, enalapril, enalapril/HCTZ, lisinopril, lisinopril/HCTZ, and Aceon<sup>®</sup>.

The pharmacological properties of the compounds of this invention may be confirmed by a number of pharmacological assays. The exemplified pharmacological assays which are described later have been carried out with the compounds according to the invention and their salts.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions which comprise at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and

86

emulsions. Liquid form preparations may also include solutions or suspensions 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 an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations that 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 can 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.

The compounds of this invention may also be delivered subcutaneously.

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 component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 1 mg to about 50 mg, more preferably from about 1 mg to about 25 mg, according to the particular application.

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.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 1

81

mg/day to about 500 mg/day, preferably 1 mg/day to 200 mg/day, in two to four divided doses.

Another aspect of this invention is a kit comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate 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 Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound and an amount of at least one therapeutic agent listed above, wherein the amounts of the two or more ingredients result in desired therapeutic effect.

In general, the compounds in the invention may be produced by a variety of processes known to those skilled in the art and by known processes analogous thereto. 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 practitioner is not limited to these methods.

One skilled in the art will recognize that one route will be optimized depending on the choice of appendage substituents. Additionally, one skilled in the art will recognize that in some cases the order of steps has to be controlled to avoid functional group incompatibility.

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

One skilled in the art will recognize that reagents and solvents actually used may be selected from several reagents and solvents well known in the art to be effective equivalents. Hence, when a specific solvent or reagent is mentioned, it is meant to be an illustrative example of the conditions describable for that particular reaction scheme and in the preparations and examples described below.

Where NMR data are presented,  $^1\text{H}$  spectra were obtained on either a Varian VXR-200 (200 MHz,  $^1\text{H}$ ), Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian Mercury VX-400 (400 MHz), or Bruker-Biospin AV-500 (500 MHz), and are reported as ppm with number of protons and multiplicities indicated parenthetically. Where LC/MS data are

92

presented, analyses was performed using an Applied Biosystems API-100 mass spectrometer and C18 column, 10-95% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (with 0.05% TFA) gradient. The observed parent ion is given.

The following solvents and reagents may be referred to by their abbreviations in parenthesis:

- 5 Me = methyl; Et = ethyl; Pr = propyl; Bu = butyl; Ph = phenyl, and Ac = acetyl  
μl = microliters  
AcOEt or EtOAc = ethyl acetate  
AcOH or HOAc = acetic acid
- 10 ACN = acetonitrile  
atm = atmosphere  
9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonane  
Bn = benzyl  
Boc or BOC = tert-butoxycarbonyl
- 15 DBU = 1,8-Diaza-7-bicyclo[5.4.0]undecene  
DCM or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: dichloromethane  
DMF = dimethylformamide  
DMS = dimethylsulfide  
DMSO = dimethyl sulfoxide
- 20 dppf = 1,2'-bis(diphenylphosphino)ferrocene  
EDCI = 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide  
g = grams  
h = hour  
LAH = lithium aluminum hydride
- 25 LCMS = liquid chromatography mass spectrometry  
min = minute  
mg = milligrams  
mL = milliliters  
mmol = millimoles
- 30 MeOH: methanol  
MS = mass spectrometry  
NMR = nuclear magnetic resonance spectroscopy

83

RT or rt = room temperature (ambient, about 25°C).

TEA or Et<sub>3</sub>N = triethylamine

TFA = trifluoroacetic acid

THF = tetrahydrofuran

5 TLC = thin layer chromatography

TMS = trimethylsilyl

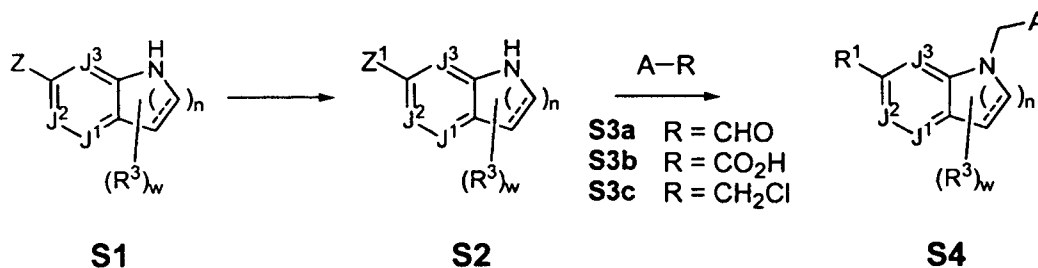
TosMIC = tosylmethyl isocyanide

### EXAMPLES

10 The compounds of this invention can be prepared through the general approach outlined in the following schemes. These schemes are being provided to illustrate the present invention. Group A is defined in these schemes in accordance with the definition in the invention; i.e., as an optionally substituted 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms. The depiction of A as an unsubstituted imidazole is not in any way to be considered a  
15 limitation of the invention scope

Scheme 1 shows an approach in which **S1** (Z = halogen or activated alcohol) is converted to **S2** (Z<sup>1</sup> = substituted aryl or heteroaryl) via a metal catalyzed or metal-facilitated process (such as Stille coupling, Suzuki coupling, Negishi coupling or nucleophilic substitution reaction), with an appropriately substituted aryl or heteroaryl  
20 partner. Compound **S2** is then reacted with an electrophilic compound **S3**. In various embodiments, R is a carboxaldehyde (leading to coupling by reductive amination), a carboxylic acid (leading to amide coupling) or methylene chloride (leading to coupling by alkylation). In the case where R is a carboxylic acid (**S3b**), the resulting amide product may be subsequently reduced to **S4**. Exemplary procedures employed in the  
25 synthesis of various **S2** and **S4** fragments are described in the examples below.

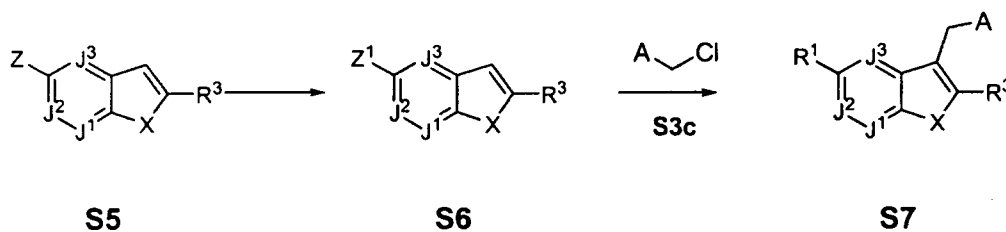
24

SCHEME 1:

where A = optionally substituted (e.g. R<sup>5</sup> or a protecting group), heteroaryl (e.g. imidazole), heterocyclyl, or heterocyclenyl group

- 5 According to another embodiment, compound **S6** (Z<sup>1</sup> = substituted aryl or heteroaryl; X = N, O, or S) is prepared by metal-catalyzed or metal facilitated coupling, such as one of those listed above, between **S5** (Z = halogen or activated alcohol) and an appropriately substituted aryl or heteroaryl partner. Compound **S3c**, optionally protected with R' = BOC, trityl, Bn, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> or another appropriate group,
- 10 is then reacted with **S6**, under basic conditions when X = N and under Lewis acidic conditions when X = O or S), to provide **S7**.

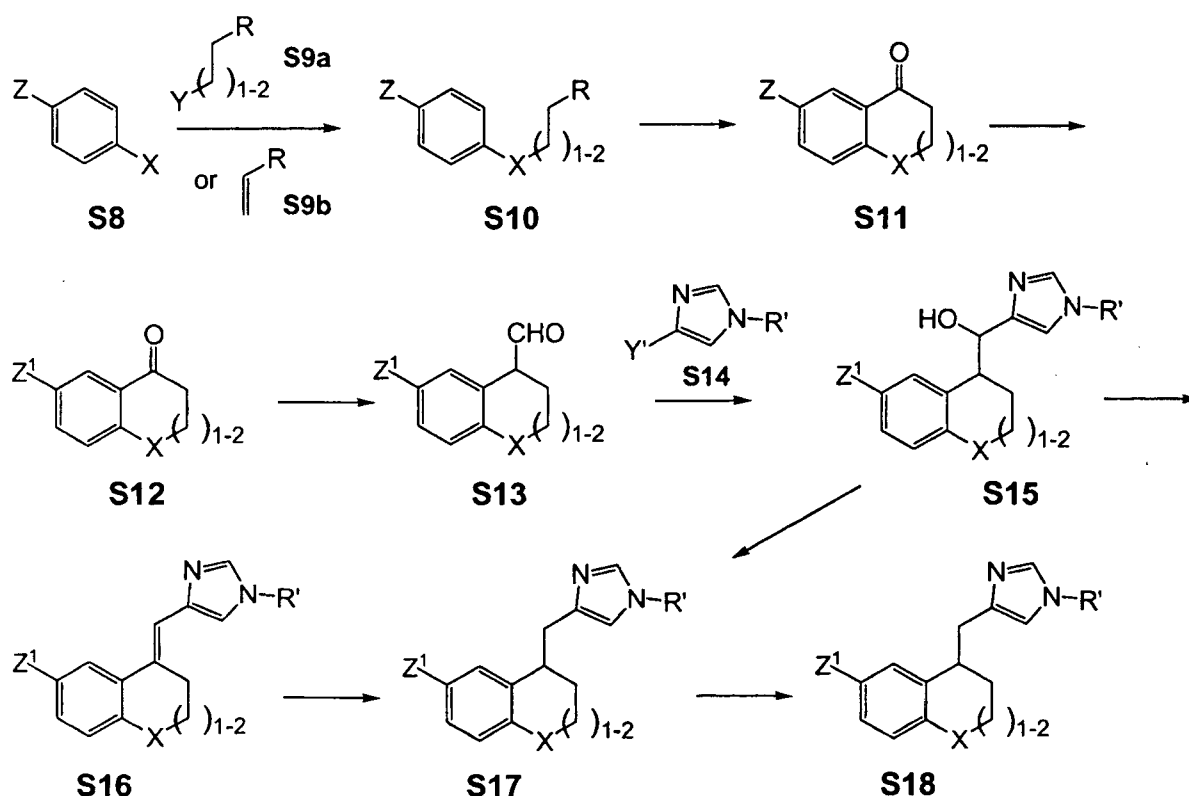
15

SCHEME 2:

where A = optionally substituted (e.g., R<sup>5</sup> or a protecting group) heteroaryl (e.g. imidazole), heterocyclyl, or heterocyclenyl group

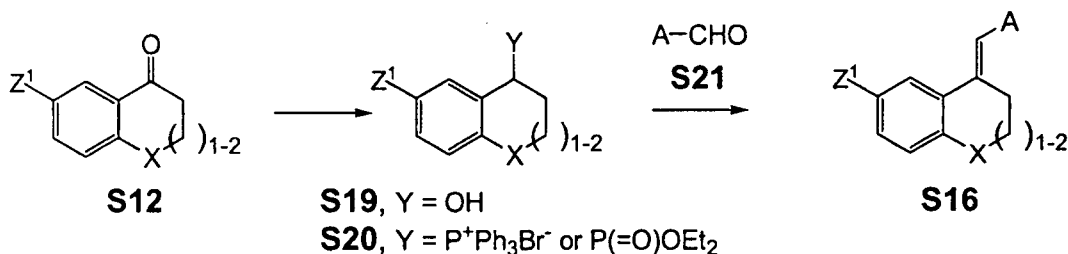
- 20 According to another embodiment (Scheme 3), an appropriately substituted 4-phenol or 4-thiophenol (**S8**, X = O or S, Z = halogen or protected alcohol) is reacted with **S9a** or **S9b** wherein Y is an appropriate leaving group (such as Cl, Br, I, or

activated alcohol) and R is a nitrile (-CN) or ester (-CO<sub>2</sub>R'). Subsequent cyclization of **S10** occurs under acidic or Lewis acidic conditions. The resulting ketone **S11** is coupled with an appropriately substituted aryl or heteroaryl partner via a metal catalyzed or metal-facilitated process, such as Stille coupling, Suzuki coupling, or Negishi coupling to afford **S12**. Homologation to aldehyde **S13** is accomplished by one of numerous methodologies including a Wittig/hydrolysis sequence, Horner-Emmons/hydrolysis or related approaches (see Synthesis, 1979, 633-664). Compound **S14** (Y = Br, I, or other appropriate group; R' = BOC, trityl, Bn, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> or other appropriate group) may be activated via Grignard or other metal-facilitated process, and reacted with **S13**. This step is followed by an elimination to provide alkene **S16**, which is further reduced to aniline **S17** by hydrogenation or other appropriate method. Final deprotection by a method appropriate to the R' group provides **S18**. Alternatively, compound **S15** is converted directly to **S17** by a deoxygenation (for example, treatment with Et<sub>3</sub>SiH/TFA, NaI/Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> or other appropriate method).

**SCHEME 3**

According to another embodiment, the biaryl compound **S12** is converted to compound **S16** by an alternative synthetic route as detailed in Scheme 4. Compound **S12** is reduced to alcohol **S19** by a known method such as treatment with  $\text{LiAlH}_4$ , borane,  $\text{NaBH}_4$ , or the like. This alcohol is then activated and displaced with an appropriate reagent, such as  $\text{PPh}_3\text{HBr}$  or  $\text{P}(\text{OEt})_3$ , to afford a Wittig or Horner-Emmons type intermediate **S20**. Subsequent treatment with an appropriate base and a protected imidazole aldehyde **S21** under standard Wittig or Horner-Emmons conditions provides **S16**, which may be further modified as detailed previously.

#### SCHEME 4



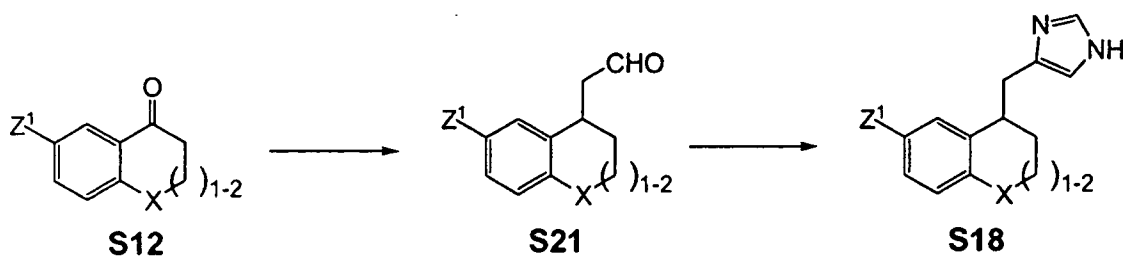
where A = optionally substituted (e.g.,  $\text{R}^5$  or a protecting group) heteroaryl (e.g., imidazole), heterocyclyl, or heterocyclenyl group

According to another embodiment, the biaryl compound **S12** is converted to compound **S18** as detailed in Scheme 5. Compound **S12** is subjected to a two-carbon homologation to yield **S21** by one of a number of known methods (see Synthesis, 1979, 633-664, and US Pat 6,841,684). These methods include the sequence of a Wittig or Horner-Emmons (with an appropriate base and a reagent such as diethyl 2,2-diethoxyethylphosphonate or (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphonium bromide) followed by hydrogenation (with a catalyst such as  $\text{Pd/C}$  in  $\text{H}_2$ ) and hydrolysis. An alternative method is the sequence of a Wittig or Horner-Emmons (with an appropriate base and a reagent such as trimethyl phosphonoacetate or (methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphonium bromide) followed by hydrogenation (with a catalyst such as  $\text{Pd/C}$  in  $\text{H}_2$ ) and transformation (reduction or reduction/oxidation) to the corresponding aldehyde **S21**. Other alternative methods also include Wittig (with methyl triphenylphosphonium bromide)

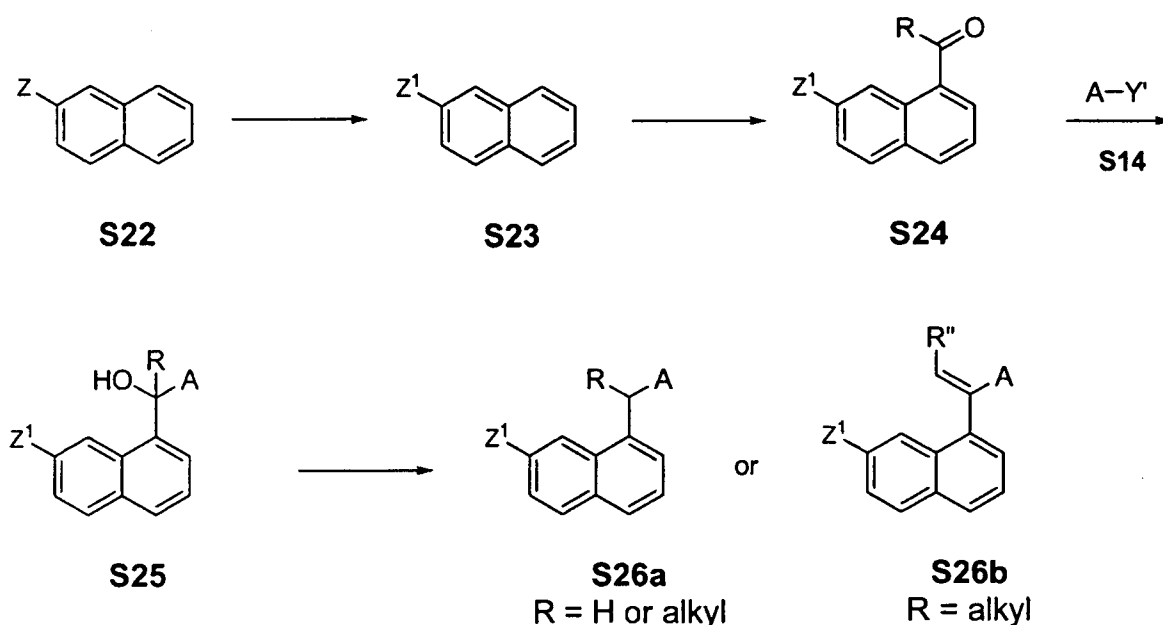
87

and hydroboration protocols (with 9-BBN and CO). The compound **S21** is then converted to **S18** by the sequence of TosMIC/NaCN and then NH<sub>3</sub>/MeOH.

**SCHEME 5**



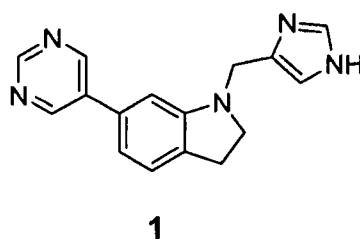
- 5 According to another embodiment (Scheme 6), an appropriately substituted naphthalene (**S22**, Z = halogen or activated alcohol) is coupled with an appropriately substituted aryl or heteroaryl partner via a metal-catalyzed or metal-facilitated process, such as Stille coupling, Suzuki coupling, or Negishi coupling. The resulting compound, **S23**, is acylated via a Friedel-Crafts or other related methodology to provide **S24**. An appropriately protected compound **S14** (Y' = Br, I, or other appropriate group) is then reacted with **S24** via a Grignard or related metal-facilitated addition. The alcohol is then removed by deoxygenation (with conditions such as Et<sub>3</sub>SiH/TFA or NaI/Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>) or eliminated (to form an olefin when R = alkyl).
- 10

**SCHEME 6**

where A = optionally substituted (e.g. R<sup>5</sup> or a protecting group) heteroaryl (e.g., imidazole), heterocyclyl, or heterocyclenyl group

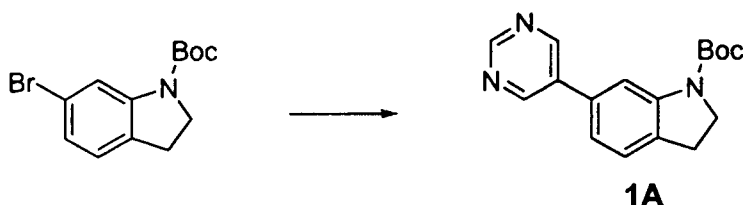
The starting materials and reagents used in preparing compounds described are either available from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, USA) and Acros Organics Co. (New Jersey, USA) or were prepared by literature methods known to those skilled in the art.

Compounds of formulae **S4**, **S7**, **S16**, **S18**, and **S26** can be prepared by the general methods outlined above. Exemplary compounds were prepared as described in the examples below or from starting materials known in the art. These examples are being provided to further illustrate the present invention. They are for illustrative purposes only; the scope of the invention is not to be considered limited in any way thereby

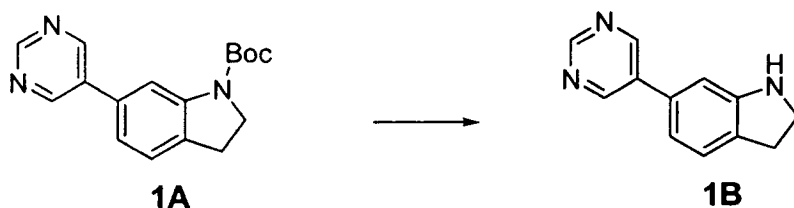
**PREPARATIVE EXAMPLE 1**

-79

89.

**Step 1**

A mixture of N-Boc-6-bromoindoline (0.5 g, 1.68 mmol), pyrimidine 5-boronic acid (0.249 g, 2.01 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.355 g, 3.35 mmol), and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.194 g, 0.17 mmol) in DMF- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 10 mL) was heated at 90 °C for 4h in a 15 mL sealed tube. The reaction was cooled to RT and extracted with DCM. The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. Chromatography (0-10% of (9:1 MeOH/ $\text{NH}_3$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded **1A** (346 mg).

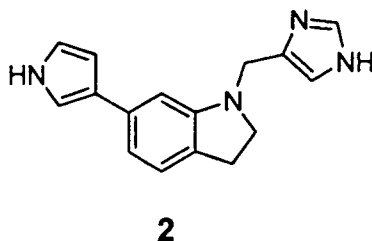
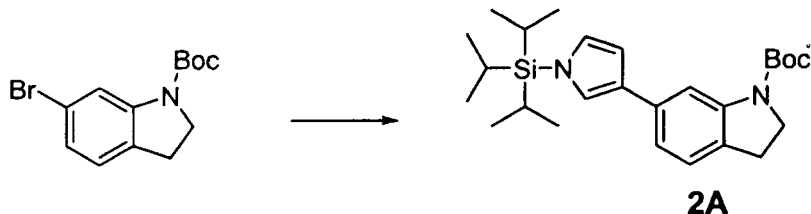
**Steps 2-3**

A solution of **1A** (0.346g, 1.2 mmol) in DCM (5 mL) was treated with TFA (1 mL) and stirred for 3h. The reaction was then quenched with 25% aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  and extracted with DCM. The combined organic layer was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated to give **1B** (250 mg).

A mixture of **1B** (241 mg, 1.2 mmol) and 4-imidazolecarboxaldehyde (141 mg, 1.5 mmol) in DCM (5 mL) was treated with HOAc (3 drops). The mixture was stirred for 5 min, treated with  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (388 mg, 1.8 mmol) and then stirred overnight. The reaction was diluted with DCM, washed with aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. Chromatography (0-10% of (9:1 MeOH/ $\text{NH}_3$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded the title compound **1** (176 mg). LCMS  $m/z$  278 ( $\text{MH}^+$ ).

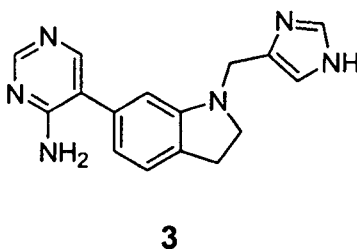
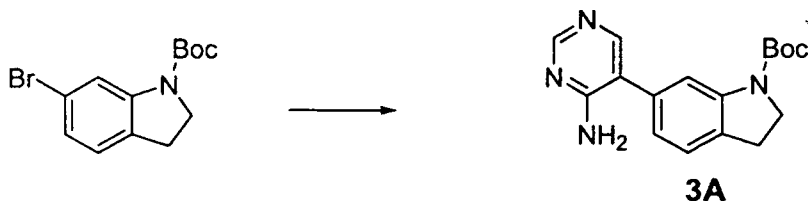
-80

90

**PREPARATIVE EXAMPLE 2****Steps 1-3**

A mixture of N-Boc-6-bromoindoline (0.25 g, 0.84 mmol), 1-(triisopropylsilyl)pyrrole-3-boronic acid (0.448 g, 1.67 mmol), aqueous  $K_2CO_3$  (0.17M, 5 mL), and  $PdCl_2(dppf)$  (0.069 g, 0.08 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated at 80 °C overnight in a 15 mL sealed tube. The reaction was cooled to RT and extracted with DCM. The organic extracts were dried over  $MgSO_4$  and concentrated. Chromatography (0-10% of (9:1 MeOH/ $NH_3$ ) in  $CH_2Cl_2$ ) afforded **2A** (202 mg).

In a manner similar to that described in Example 1 (Steps 2-3), **2A** was treated with TFA and then reacted with 4-imidazolecarboxaldehyde and  $NaBH(OAc)_3$  to afford the title compound **2**. LCMS  $m/z$  265 ( $MH^+$ ).

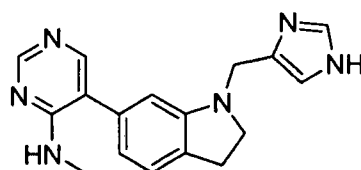
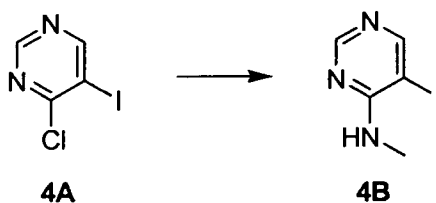
**PREPARATIVE EXAMPLE 3****Steps 1-3**

a1.

A mixture of N-Boc-6-bromoindoline (0.66 g, 2.2 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.118 g, 4.4 mmol), KOAc (0.65 g, 6.6 mmol), and PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.069 g, 0.08 mmol) in dioxane (8 mL) was heated at 100 °C for 1.5 h in a 15 mL sealed tube and then cooled to RT. The reaction was treated with 4-amino-5-bromopyrimidine (0.76 g, 4.4 mmol) and aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mL, 1M) and heated at 100 °C overnight. The mixture was diluted with aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and extracted with DCM. The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Chromatography (0-10% of (9:1 MeOH/NH<sub>3</sub>) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded **3A** (657 mg) as a brown oil.

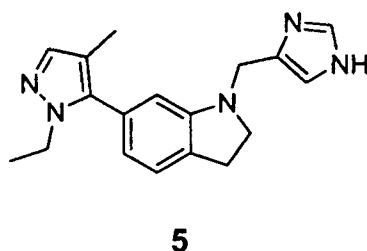
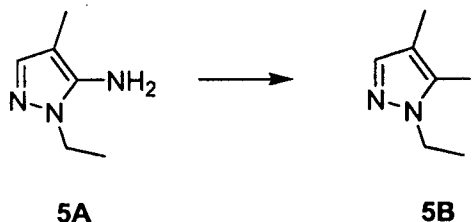
In a manner similar to that described in Example 1 (Steps 2-3), **3A** was treated with TFA and then reacted with an 4-imidazolecarboxaldehyde and NaBH(OAc)<sub>3</sub> to afford the title compound **3**. LCMS m/z 293 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 4

**4****4A****4B**

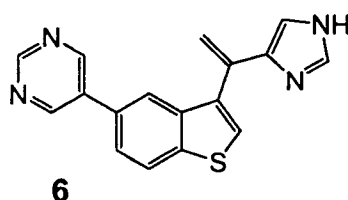
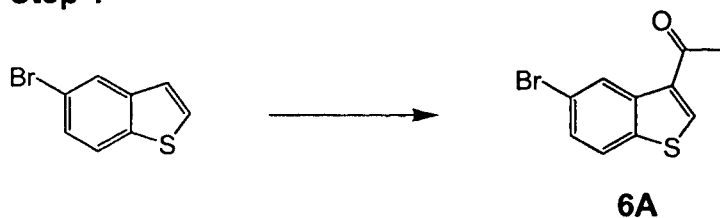
A solution of 4-chloro-5-iodopyrimidine **4A** (2.03 g, 8.44 mmol) in 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> solution was stirred at RT for 17h. The mixture was then extracted with DCM (2 x 150 ml). The combined organic phase were dried concentrated to give 5-iodo-4-methylaminopyrimidine **4B** (1.55 g, 78%) as an orange solid which was used for the next step without further purification.

In a manner similar to that described in Example 3, **4B** was converted to the title compound **3**. LCMS m/z 307 (MH<sup>+</sup>).

PREPARATIVE EXAMPLE 5**Steps 1-4**

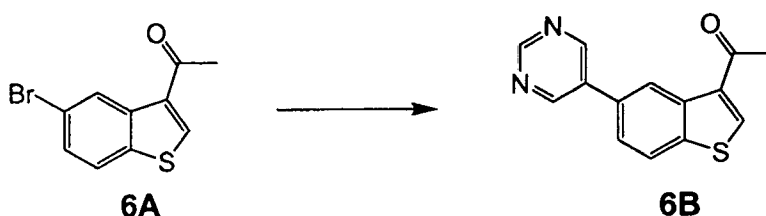
To a stirred mixture of 1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-amine (**5A**, 2.50g, 0.020 mol) in  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (45 mL) at  $-10^\circ\text{C}$ , isoamyl nitrite (24.0 mL, 0.180 mol) was added slowly. The mixture was stirred at  $80^\circ\text{C}$  for 2h, cooled and concentrated under vacuum. The concentrated residue was redissolved in DCM and loaded onto pre-wetted silica pad. The pad was rinsed with hexanes (2 L). The desired product was then eluted with EOAc (1.5 L) and concentrated. Chromatography (0-50% EtOAc/hexanes) provided **5B** (2.89g).

In a manner similar to that described in Example 3 (Steps 1-3), **5B** was converted to the title compound **5**. LCMS  $m/z$  308 ( $\text{MH}^+$ ).

PREPARATIVE EXAMPLE 6**Step 1**

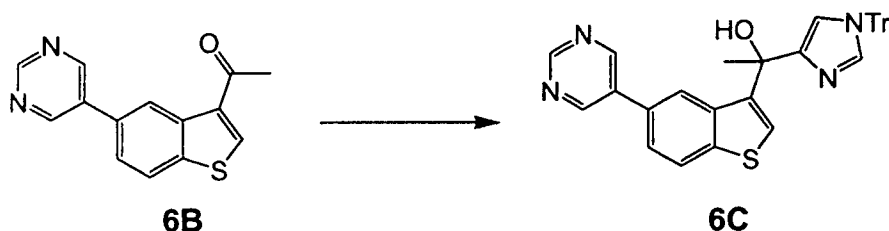
a3

To a solution of 6-bromobenzothiophene (10.0 g, 0.047 mol) and AcCl (4.43 g, 4.0 ml, 0.056 mol) in 1,2-dichloroethane (200 mL) was added SnCl<sub>4</sub> (1.0 M/heptane, 56 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to reach RT and then stirred for 20h. The mixture was poured onto ice/H<sub>2</sub>O and extracted with DCM. The organic layer was washed with sat. aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried and concentrated. Flash chromatography (EtOAc/hexanes, 1:9 then 1:4) afforded **6A** (5.6 g).

**Step 2**

To a stirred mixture of **6A** (300 mg, 1.81 mmol) in dioxane (4 mL) and H<sub>2</sub>O (1 mL) was added 5-pyrimidinyl boronic acid (293 mg, 2.36 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (96 mg, 0.118 mmol) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (750 mg, 3.54 mmol). The mixture was stirred at 80 °C under N<sub>2</sub> for 12 h, diluted with EtOAc, washed with H<sub>2</sub>O, dried and concentrated.

Flash chromatography (EtOAc/hexanes, 4:1) afforded **6B** (220 mg).

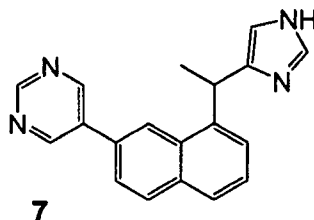
**Steps 3-4**

To a solution of 4-iodo-1-tritylimidazole (10.0 g, 0.047 mol) in DCM (10 mL) was added EtMgBr (3.0 M in Et<sub>2</sub>O, 0.39 mL) slowly at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at RT and then was added to a solution of the **6B** (270 mg, 1.06 mmol) in DCM (5 mL) dropwise via syringe at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with sat. aqueous NH<sub>4</sub>Cl, extracted with DCM, dried and concentrated. Flash chromatography (MeOH/DCM, 1:15) afforded **6C** (200 mg).

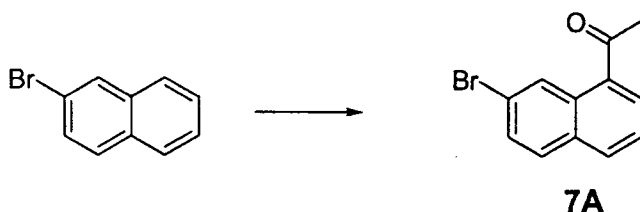
al

Compound **6C** (40 mg, 0.071 mmol) was stirred in DCM (5 mL) and TFA (5 mL) at RT for 18 h. The TFA and DCM were removed *in vacuo*. Preparative TLC (7N NH<sub>3</sub>-MeOH in DCM, 1:10) afforded the title compound **6** (8 mg). MS *m/z* 305 (MH<sup>+</sup>).

## 5 PREPARATIVE EXAMPLE 7



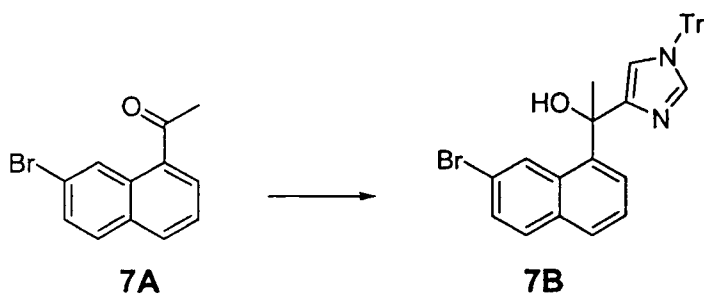
### Step 1



10 A solution of 2-bromonaphthalene (12.6 g, 61.3 mmol) in DCM (100 mL) was treated with AlCl<sub>3</sub> (25 g, 190 mmol) at -10 °C and stirred until a dark green mixture was observed. The reaction was cooled to -78 °C and treated slowly with AcCl (9.1 mL, 127 mmol). After 5 h, the reaction was warmed to 0 °C and treated slowly with aqueous HCl (1 M, 50 mL). After cessation of bubbling, the layers were separated.

15 The aqueous layer was then extracted with DCM (2x). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to a clear oil. Chromatography (2-10% EtOAc/hexanes) provided **7A** as a white solid.

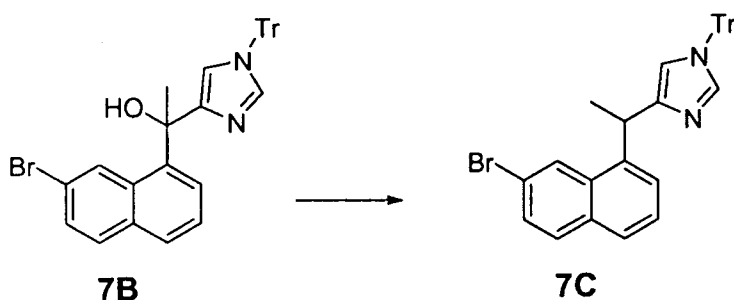
### Step 2



as

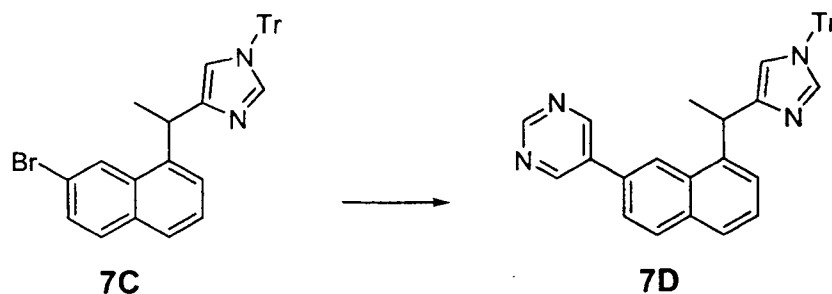
Ethyl magnesium bromide (3.0 M/Et<sub>2</sub>O, 1.34 ml; 4.03 mmol) was added in small aliquots to a suspension of 1-trityl-4-iodo-imidazole in anhydrous DCM (12 ml) at RT under nitrogen. The clear solution was stirred for one hour and then treated with a solution of **7A** (0.67 g, 2.69 mmol) in DCM (4.0 mL) in small aliquots via syringe. After stirring 19h, the solution was cooled in ice bath, quenched with sat. aqueous NH<sub>4</sub>Cl (25 mL), and extracted with DCM. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The mixture was purified twice by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM gradient; then SiO<sub>2</sub>, MeCN/DCM gradient) to provide **7B** (0.53 g).

### Step 3



A solution of **7B** (0.31 g, 0.55 mmol) and Et<sub>3</sub>SiH (1.1 mmol) in anhydrous DCM (4.0 mL) was cooled in ice bath and treated dropwise with boron trifluoride etherate (0.7 mL; 6.6 mmol). After the addition, the ice bath was removed, and the solution was stirred at RT for 4h. The reaction was quenched with sat. aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and purified by preparative TLC (SiO<sub>2</sub>, DCM) to provide **7C** (0.030 g).

### Steps 4-5

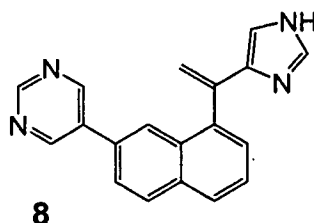


16

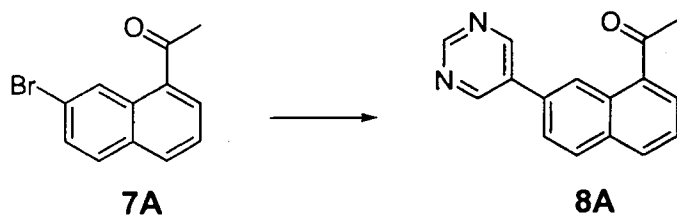
A mixture of **7C** (30 mg, 0.055 mmol), pyrimidine-5-boronic acid (21 mg, 0.166 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0.014 mmol), and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 mg, 0.498 mmol) in 4:1 dimethoxy ethane:water (2.0 mL) were microwaved for 2700 seconds at 120 °C. The mixture was extracted with DCM, washed with water and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The product was purified twice by preparative TLC (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH (NH<sub>3</sub>)/DCM) to give **7D** (0.022 g).

A cooled (ice bath) solution of **7D** (20 mg) in anhydrous DCM (3.0 mL) was treated with TFA (0.3 mL). After stirring for 7h at RT, the solvent was removed using reduced pressure. The product was purified by preparative TLC (SiO<sub>2</sub>, 15% MeOH (NH<sub>3</sub>)/ DCM) to provide the title compound **7** (5.7 mg). LCMS m/z 301 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 8



##### Step 1

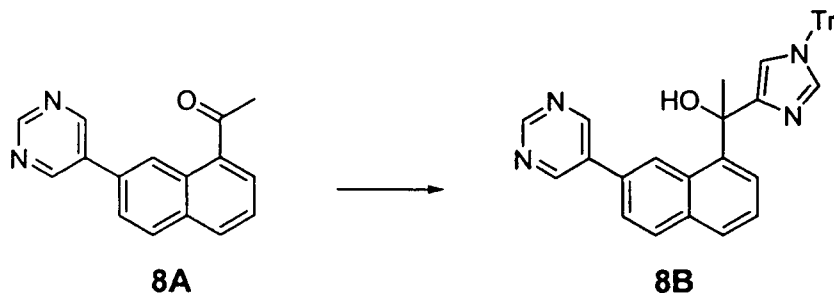


A mixture of **7A** (0.71 g, 2.85 mmol), pyrimidine-5-boronic acid (0.42 g, 3.38 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.33 g, 0.285 mmol), and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6 g, 5.7 mmol) in DMF (10 mL) and water (10 mL) were heated in a pressure tube at 90 °C for 2 h. After cooling to RT, the black mixture was extracted with DCM (4 x 30 mL). The combined extracts were washed with brine (3 x 30 mL) and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The product was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/ DCM) to provide **8A** (0.33 g).

-87

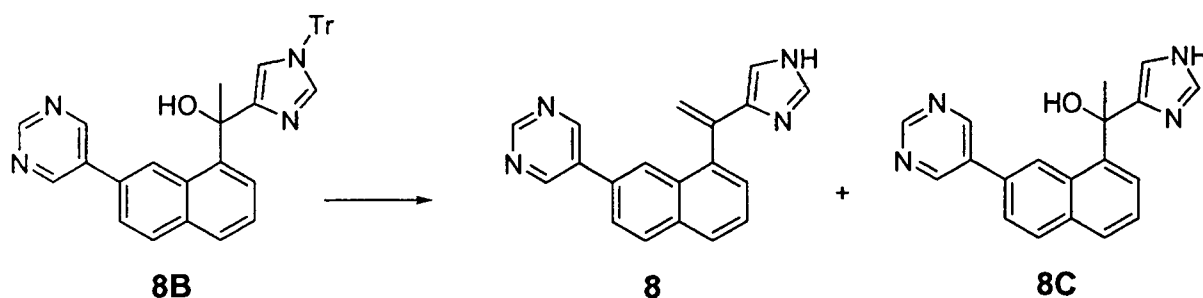
af

## Step 2



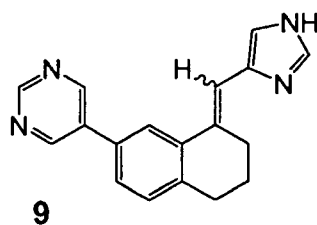
In a manner similar to that described in Example 7 (Step 2), compound **8A** was treated with the Grignard reagent of 1-trityl-4-iodo-imidazole to provide **8B**. LCMS m/z 559 (MH<sup>+</sup>)

## Step 3



A mixture of compound **8B** (30 mg), TFA (0.06 mL) and Et<sub>3</sub>SiH (0.06 mL) was stirred at RT for 4 h. The reaction was concentrated and purified by preparative TLC (SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH (NH<sub>3</sub>)/ DCM) to provide **8C** (0.009 g, LCMS m/z 317, MH<sup>+</sup>) and the title compound **8** (0.010 g, LCMS m/z 299, MH<sup>+</sup>).

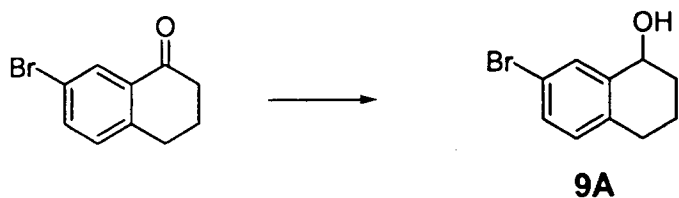
## PREPARATIVE EXAMPLE 9



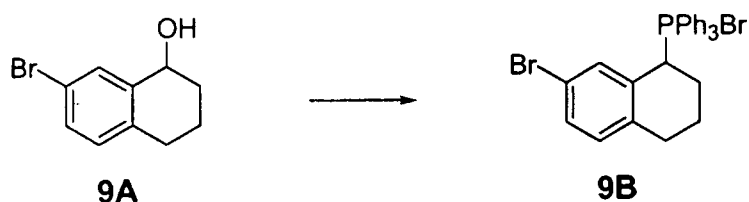
## Step 1

-88

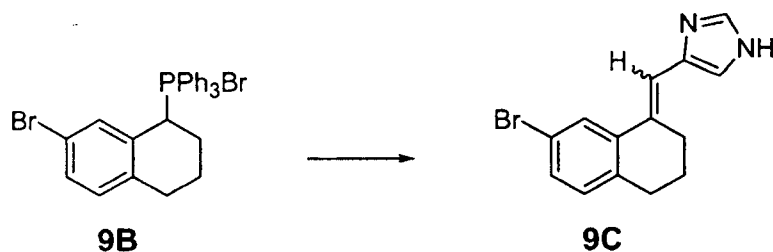
a8



Sodium borohydride (0.53 g, 14 mmol) was added in small portions to a pre-cooled solution of 7-bromo-1-tetralone in DCM (15 mL) and MeOH (30 mL). After the addition, the mixture was stirred at RT for 90 min and then quenched with water (60 mL). The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 30 mL). The combined extracts were washed sequentially with 1.0 N aq. HCl (3 x 20 mL), sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 20 mL), and brine (2 x 20 mL), and then dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Removal of the solvent using reduced pressure yielded **9A** as an oil (3.02 g).

**Step 2**

A mixture of **9A** (2.89 g, 12.7 mmol) and Ph<sub>3</sub>P-HBr (4.37 g, 12.73 mmol) in benzene (10 mL) was refluxed for 24 h. After cooling to RT, the solid was filtered, washed with benzene, and then stirred with diethyl ether for 30 minutes. The solid was filtered, washed sequentially with Et<sub>2</sub>O and acetone, and then vacuum dried. Yield of **9B**: 2.99 g.

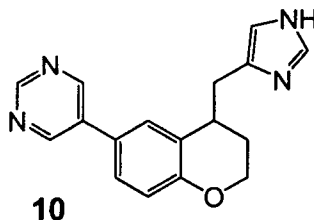
**Steps 3-4**

99

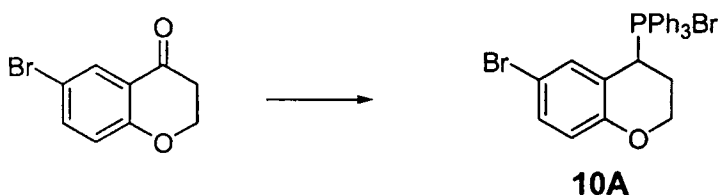
A suspension of imidazole-4-carboxyaldehyde (1.14 g, 11.85 mmol) in absolute ethanol (20 mL) in a two-necked flask was warmed to a bath temperature of 60 °C. A solution of KOtBu (1.0 M/THF, 12.0 mL) was added dropwise. After the addition, the solution was stirred for 20 min and then cannulated into a mixture of **9B** (5.95g, 10.77 mmol) in absolute EtOH (30 mL) at 80 °C under nitrogen. The reaction was heated to reflux for 19 h. After cooling to RT, the solvents were removed using reduced pressure. The residue was treated with water and extracted with DCM. The combined extracts were washed with water and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The product was purified twice by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM). Yield of **9C**: 0.63 g.

In a manner similar to that described in Example 7 (Step 4), a mixture of **9C**, pyrimidine-5-boronic acid and Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM was microwaved (20 min, 120 °C) to afford the title compound **9**. LCMS m/z 289 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 10



#### Steps 1-2

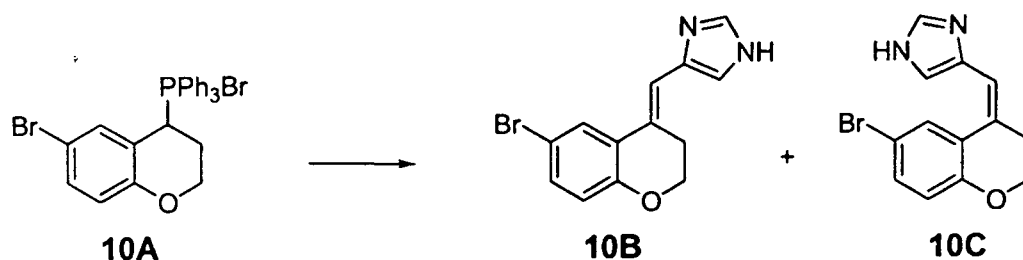


In a manner similar to that described in Example 9 (Steps 1-2), 6-bromochroman-4-one (10g) was sequentially reduced with NaBH<sub>4</sub> and treated with Ph<sub>3</sub>P-HBr to afford the phosphonium salt **10A** as a white solid (39% overall yield).

-90

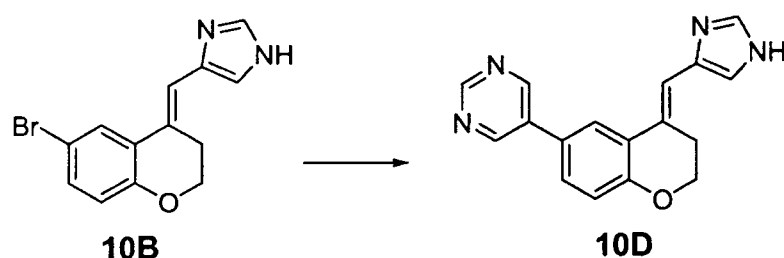
100

## Step 3



A suspension of imidazole-4-carboxyaldehyde (144 mg, 1.5 mmol) in absolute EtOH (3 mL) was treated with KOtBu (1N/THF, 1.5 mL) and warmed for several minutes until it became homogeneous. In a separate vessel, a suspension of the phosphonium salt **10A** (750 mg, 1.35 mmol) in EtOH (5 mL) was refluxed briefly under N<sub>2</sub> and then treated dropwise with the first solution. The reaction was refluxed overnight, cooled to RT, and concentrated. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and water (25 mL). The organic layer was isolated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The E-isomer **10B** and Z-isomer **10C** were purified by preparative TLC.

## Steps 4-5



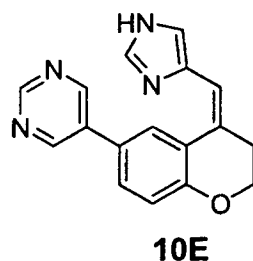
A mixture of **10B** (29 mg, 0.1 mmol), pyrimidine-5-boronic acid (37 mg, 0.3 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0.014 mmol), and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 mg, 6 eq.) in 4:1 dimethoxyethane:water (2 mL) were microwaved for 12 min at 120 °C. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The product was purified twice by preparative TLC (14:1 DCM: 5% of 7N NH<sub>3</sub>-MeOH) to provide **10D** as a cream colored solid. LCMS m/z 291 (MH<sup>+</sup>).

101

A mixture of **10D** (30 mg, 0.1 mmol) in EtOH (10 mL) was treated with 10% Pd/C and hydrogenated (1 atm H<sub>2</sub>) for 24h and then at 30 psi H<sub>2</sub> for 3h. The reaction was filtered, concentrated, and subjected to flash chromatography (7N NH<sub>3</sub>-MeOH in DCM) to afford the title compound **10** as a pale yellow solid (10 mg, 33% yield).

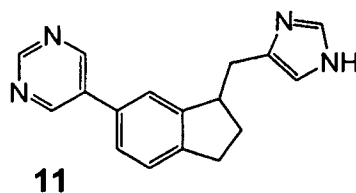
5 LCMS m/z 293 (MH<sup>+</sup>).

In a similar manner, compound **10C** was converted to **10E**. LCMS m/z 291 (MH<sup>+</sup>).

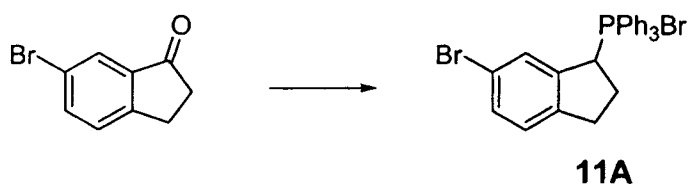


10

#### PREPARATIVE EXAMPLE 11



#### Steps 1-2



15

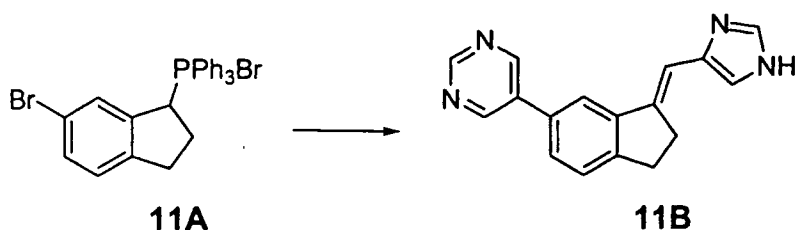
In a manner similar to that described in Example 9 (Steps 1-2), 6-bromo-1-indanone (**11g**) was sequentially reduced with NaBH<sub>4</sub> and treated with Ph<sub>3</sub>P-HBr to afford the phosphonium salt **11A** (68% overall yield).

20

#### Steps 3-5

-92

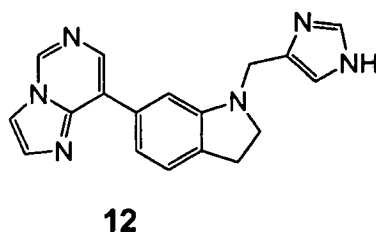
107.



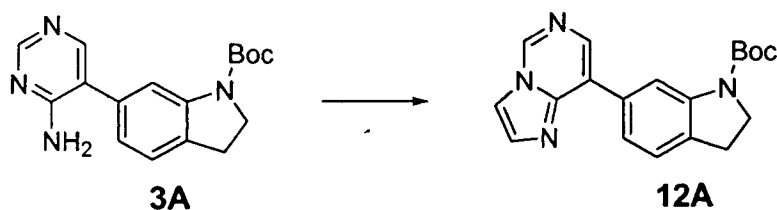
In a manner similar to that described in Example 10 (Steps 3-4), compound **11A** was sequentially treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$ /imidazole-4-carboxyaldehyde and then pyrimidine-5-boronic acid/ $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  to afford compound **11B**. LCMS  $m/z$  275 ( $\text{MH}^+$ ).

In a manner similar to that described in Example 10 (Step 5), compound **11B** was hydrogenated (45 psi  $\text{H}_2$ ) to afford the title compound **11** as a brown solid (80% yield). LCMS  $m/z$  277 ( $\text{MH}^+$ ).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 12



#### Steps 1-3

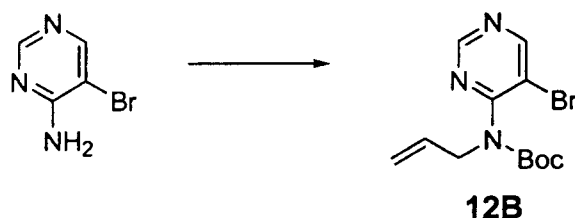


Compound **3A** is treated with 2-chloroacetaldehyde and  $\text{NaOAc}$  at pH 6.2 using conditions described by Kluge (*Journal of Heterocyclic Chemistry* **1978**, 15, 119-121) to afford compound **12A**.

In a manner similar to that described in Step 1(Steps 2-3), **12A** is deprotected with TFA and then treated with 4-imidazolecarboxyaldehyde and  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  to afford the title compound **12**.

An alternative approach to the title compound compound **12** is shown below..

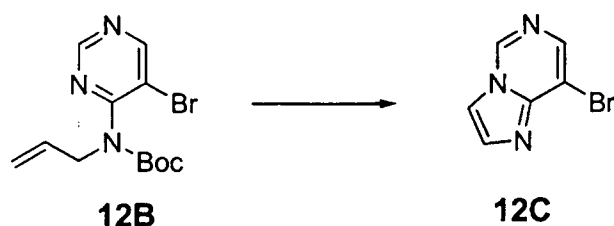
#### Alternate Steps 1-2



4-Amino-5-bromopyrimidine is sequentially treated with (BOC)<sub>2</sub>O and 4-dimethylaminopyridine and then reacted with allyl bromide and an appropriate base to afford compound **12B**.

10

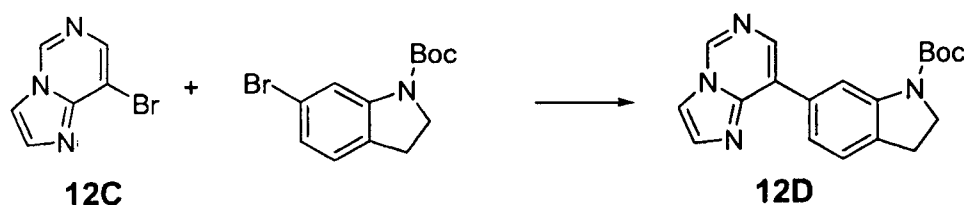
#### Alternate Steps 3-4



Compound **12B** is reacted with ozone and dimethyl sulfide. The resulting aldehyde is then cyclized by treatment with AcOH to afford 8-bromoimidazopyrimidine (**12C**).

15

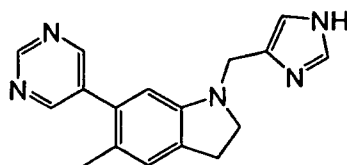
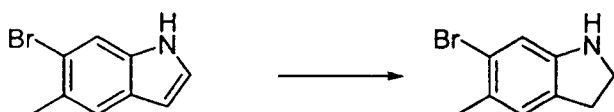
#### Alternate Steps 5-7



Compound **12C** is coupled with N-Boc-6-bromoindoline in a manner similar to that previously described in Example 3 (Step 1). The resulting biaryl compound (**12D**) is deprotected with TFA and then reacted with 4-imidazolecarboxaldehyde and NaBH(OAc)<sub>3</sub> to afford the title compound **12**.

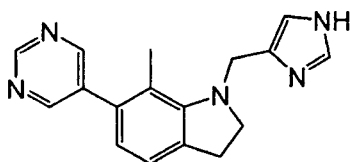
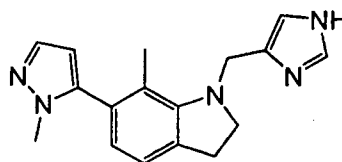
20

104

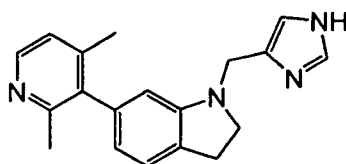
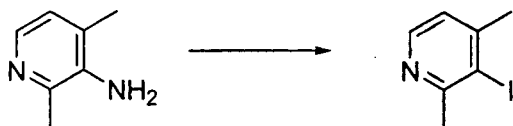
PREPARATIVE EXAMPLE 13**13****Steps 1-3****13A**

5 A solution of 6-bromo-5-methylindole (1.00g, 4.75 mmol) in AcOH (150 mL) was treated with NaBH<sub>3</sub>CN (0.897 g, 14.3 mmol) while maintaining a temperature of -10 °C. The mixture was then stirred at RT overnight and concentrated. The resulting residue was treated with aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, concentrated and purified by  
10 column chromatography (0-75% EtOAc/hexanes) to afford 6-bromo-5-methylindoline (**13A**, 716 mg).

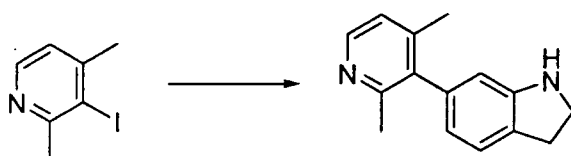
15 In a manner similar to that described previous examples, **13A** was coupled with pyrimidine 5-boronic acid and then treated with 4-imidazolecarboxaldehyde to afford the title compound **13**. LCMS m/z 292 (MH<sup>+</sup>).

PREPARATIVE EXAMPLES 14-15**14****15**

20 In a manner similar to that described in Example 13, compounds **14** and **15** are synthesized starting with commercially available 6-bromo-7-methylindole.

**PREPARATIVE EXAMPLE 16****16****Step 1****16A**

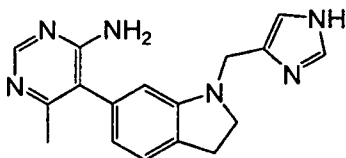
In a manner similar to that described in Example 5 (Step 1), commercially available 3-amino-2,4-dimethylpyridine was treated with isoamyl nitrite and  $\text{CH}_2\text{I}_2$  to provide 3-iodo-2,4-dimethylpyridine (**16A**).

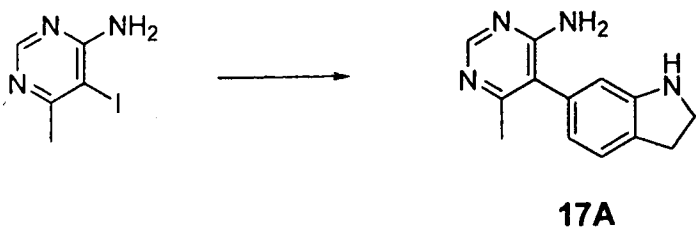
**Step 2****16A****16B**

In a manner similar to that described in Example 3 (Step 1), **16A** was coupled with 6-bromoindoline to afford **16B**.

**Step 3**

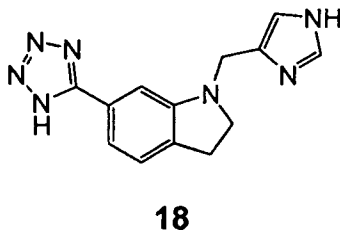
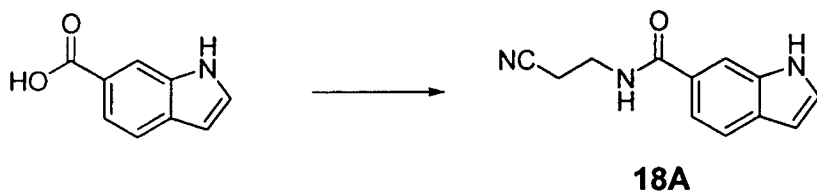
In a manner similar to that described in Example 1 (Step 3), **16B** is treated with 4-imidazolecarboxaldehyde to afford the title compound **16**.

**PREPARATIVE EXAMPLE 17****17**

**Steps 1-2**

In a manner similar to that described in Example 3 (Step 1), commercially available 4-amino-5-iodo-6-methyl-pyrimidine is coupled with 6-bromoindoline to afford **17A**.

In a manner similar to that described in Example 1 (Step 3), **17A** is treated with 4-imidazolecarboxaldehyde to afford the title compound **17**.

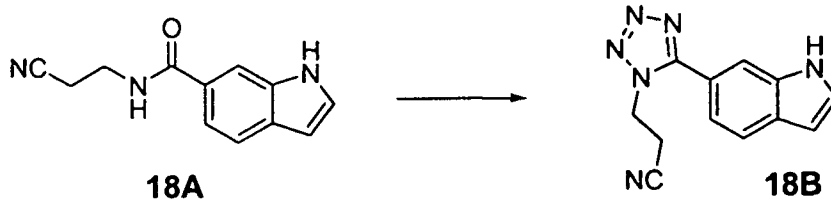
**PREPARATIVE EXAMPLE 18****Step 1**

Indole-6-carboxylic acid is coupled with 3-aminopropionitrile using an amide coupling reagent such as EDCI to provide **18A**.

**Step 2**

107

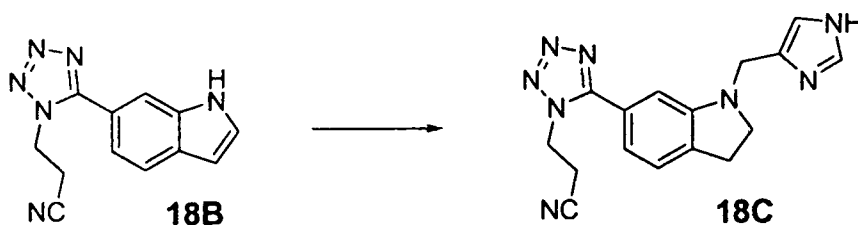
-97



In a manner similar to that described in *J. Med. Chem.* **2006**, 49(12), 3659, compound **18A** is reacted with DIAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$  and  $\text{TMSN}_3$  to give tetrazole **18B**.

5

### Steps 3-5



In a manner similar to that described in Example 13 (Step 1) and Example 1 (Step 3), **18B** is reduced with  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in AcOH and then reacted with 4-imidazolecarboxaldehyde to afford **18C**.

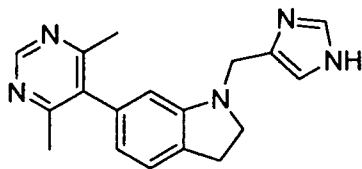
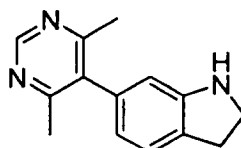
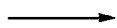
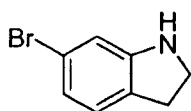
Final deprotection of **18C** is accomplished by treatment with a base such as NaOH, DBU, or LiOH to afford the title compound **18**.

In a manner similar to that described above (Steps 1-4), indole-6-carboxylic acid is coupled with various primary amines followed by cyclization with DIAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$  and  $\text{TMSN}_3$ , reduction with  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in AcOH, and reaction with 4-imidazolecarboxaldehyde to provide the compounds indicated below:

| Amine starting material | Cpd        | Structure |
|-------------------------|------------|-----------|
| $\text{MeNH}_2$         | <b>18D</b> |           |
| $\text{EtNH}_2$         | <b>18E</b> |           |

108

|                                                   |            |  |
|---------------------------------------------------|------------|--|
| nPrNH <sub>2</sub>                                | <b>18F</b> |  |
| iPrNH <sub>2</sub>                                | <b>18G</b> |  |
|                                                   | <b>18H</b> |  |
| NCCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                 | <b>18I</b> |  |
| NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | <b>18J</b> |  |

**PREPARATIVE EXAMPLE 19****19****5 Steps 1-3****19A**

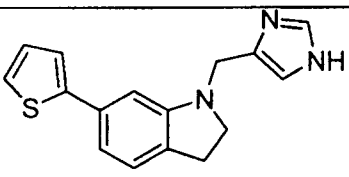
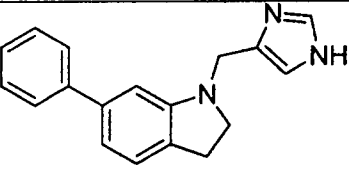
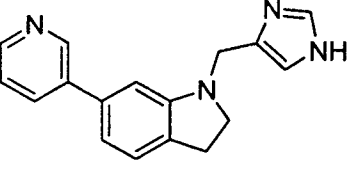
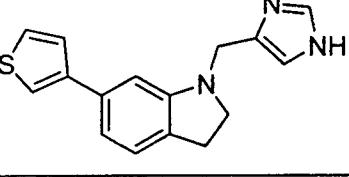
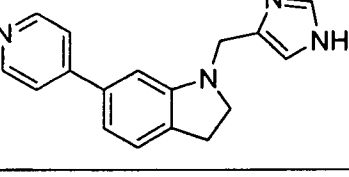
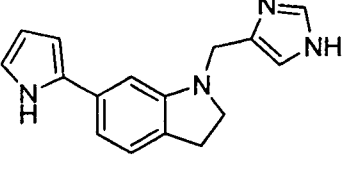
In a manner similar to that found in Example 3 (Step 1), a mixture of 6-bromoindoline, bis(pinacolato)diboron, KOAc, and PdCl<sub>2</sub>(dppf) in dioxane was heated at 100 °C for 1.5 h in a sealed tube and then cooled to RT. The reaction was treated

100

with 4,6-dimethyl-5-bromopyrimidine and aqueous  $K_2CO_3$  and then heated at 100 °C overnight. Aqueous work-up and chromatography afforded **19A** as a brown oil.

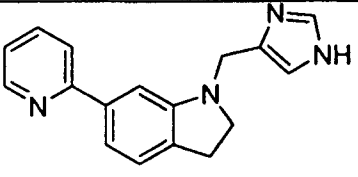
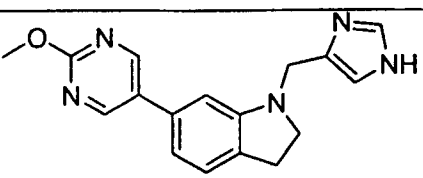
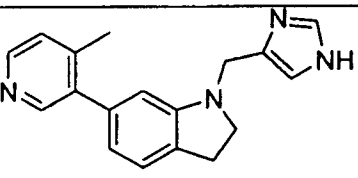
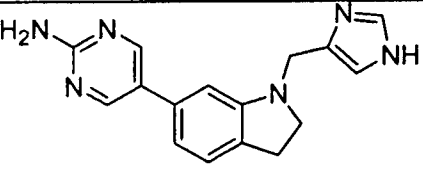
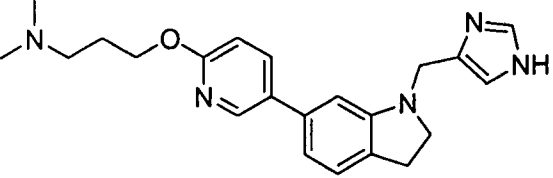
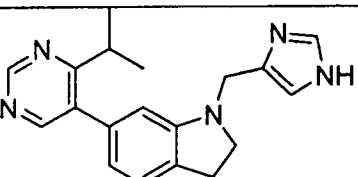
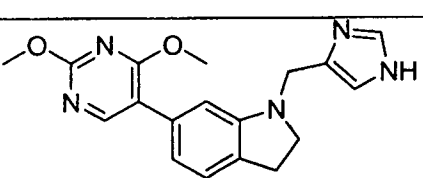
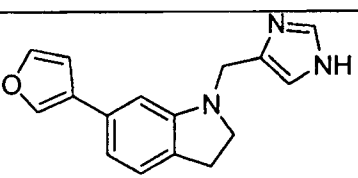
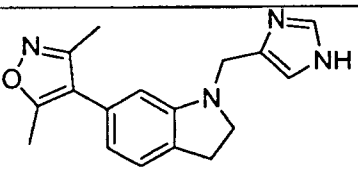
In a manner similar to that described in Example 1 (Steps 2-3), **19A** was treated with TFA and then reacted with 4-imidazolecarboxaldehyde and  $NaBH(OAc)_3$  to afford the title compound **19**. LCMS  $m/z$  306 ( $MH^+$ ).

The following compounds were prepared following essentially the same procedures as in the examples above.

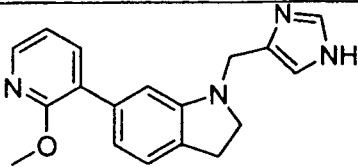
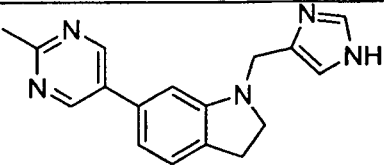
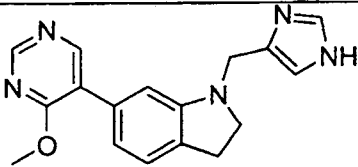
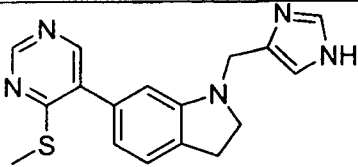
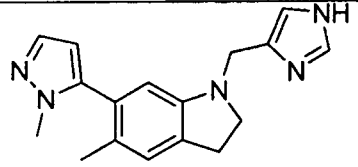
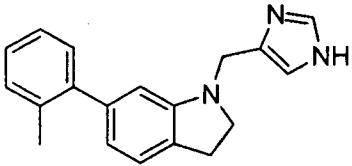
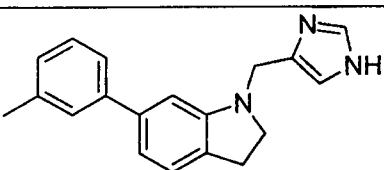
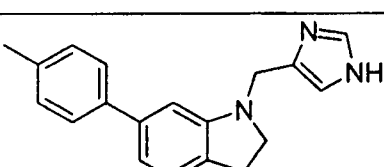
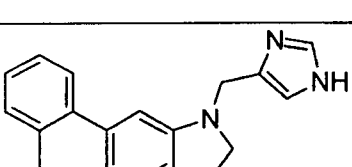
| Cpd | Structure                                                                           | MS ( $MH^+$ )                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |    | 282                                                                                                                                                           |
| 101 |   | 276                                                                                                                                                           |
| 102 |  | 277                                                                                                                                                           |
| 103 |  | 282                                                                                                                                                           |
| 104 |  | 277                                                                                                                                                           |
| 105 |  | ** $^1H$ NMR: 8.85(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.85(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(t, 1H), 6.15(d, 1H), 4.41(s, 2H), 3.36(t, 2H), 2.95(t, 2H). |

-100

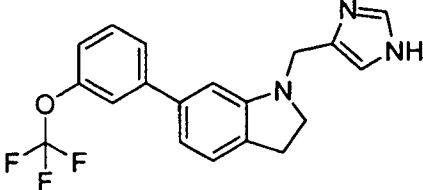
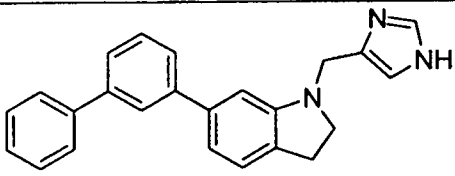
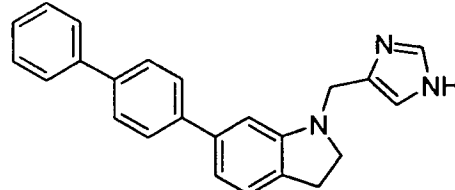
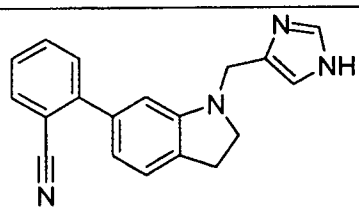
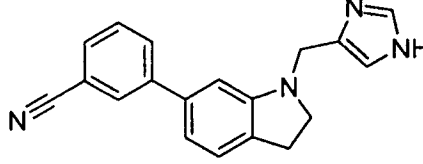
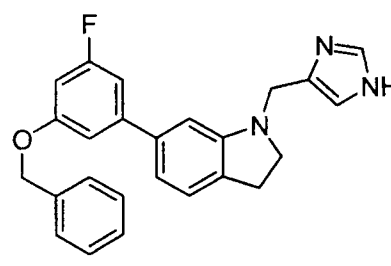
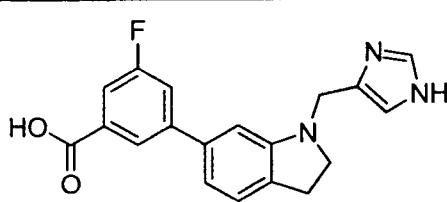
110

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 106 |    | 277 |
| 107 |    | 308 |
| 108 |    | 291 |
| 109 |    | 293 |
| 110 |   | 278 |
| 111 |  | 320 |
| 112 |  | 338 |
| 113 |  | 266 |
| 114 |  | 295 |

711

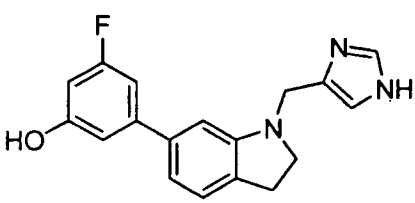
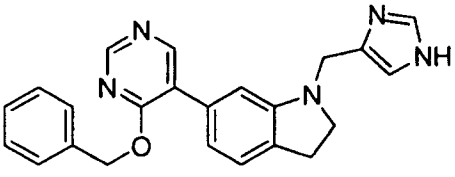
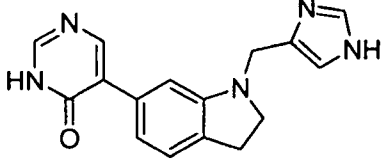
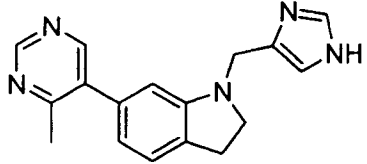
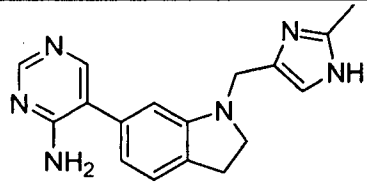
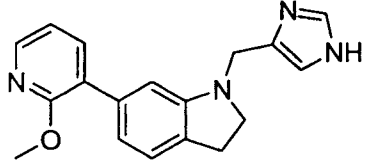
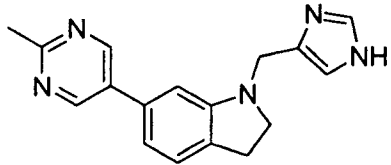
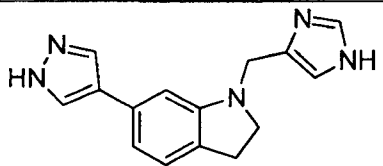
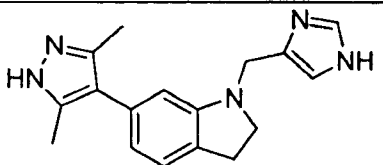
|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 115 |    | 307 |
| 116 |    | 292 |
| 117 |    | 308 |
| 118 |    | 324 |
| 119 |   | 294 |
| 120 |  | 290 |
| 121 |  | 290 |
| 122 |  | 290 |
| 123 |  | 304 |

112

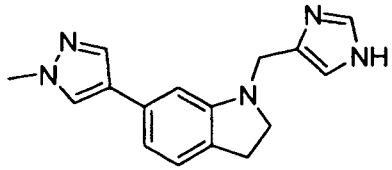
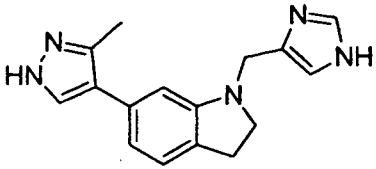
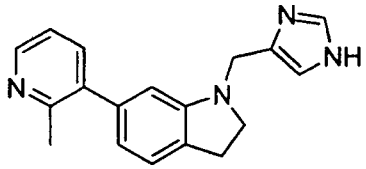
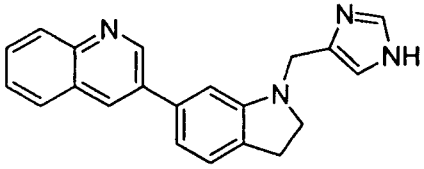
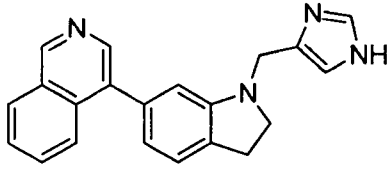
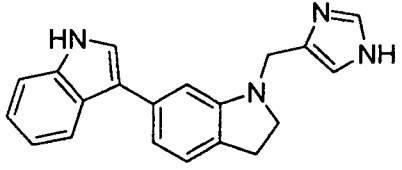
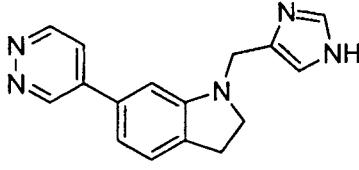
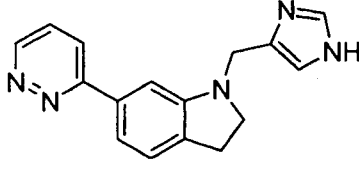
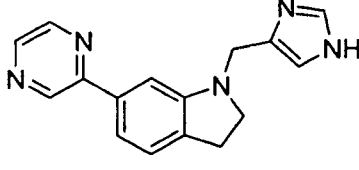
|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 124 |    | 360 |
| 125 |    | 352 |
| 126 |    | 352 |
| 127 |   | 301 |
| 128 |  | 301 |
| 129 |  | 400 |
| 130 |  | 338 |

-103

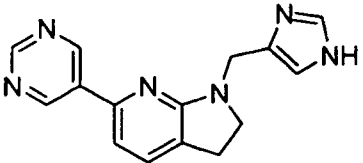
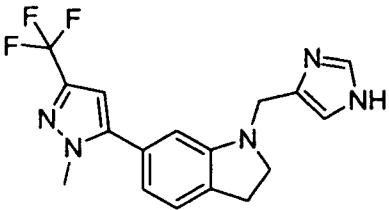
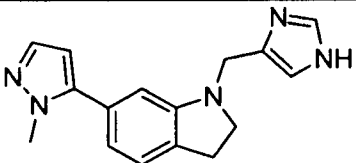
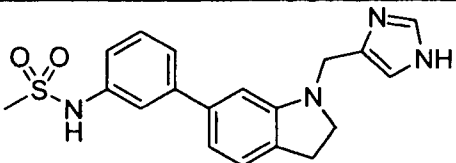
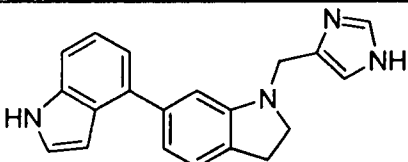
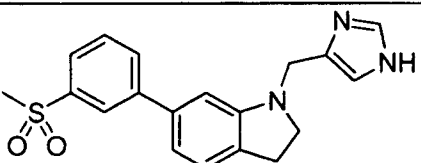
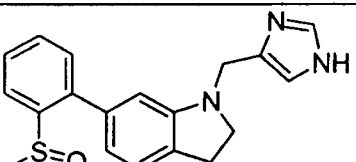
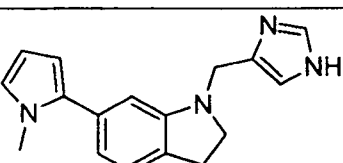
113

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 131 |    | 310 |
| 132 |    | 384 |
| 133 |    | 294 |
| 134 |   | 292 |
| 135 |  | 307 |
| 136 |  | 307 |
| 137 |  | 292 |
| 138 |  | 266 |
| 139 |  | 294 |

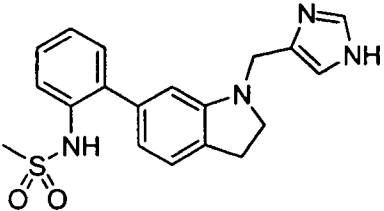
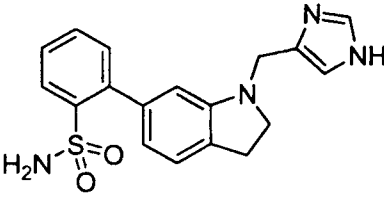
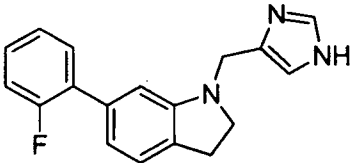
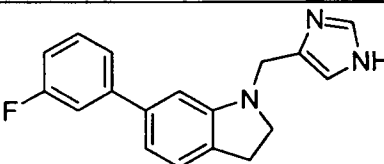
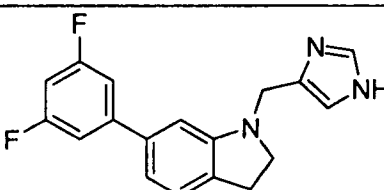
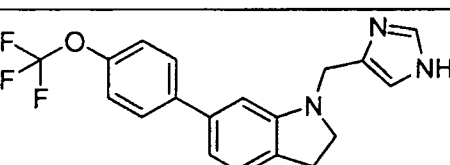
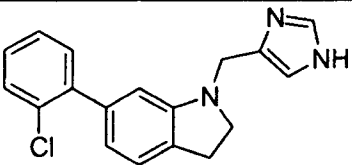
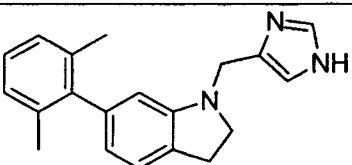
114

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 140 |    | 280 |
| 141 |    | 280 |
| 142 |    | 291 |
| 143 |    | 327 |
| 144 |  | 327 |
| 145 |  | 315 |
| 146 |  | 278 |
| 147 |  | 278 |
| 148 |  | 278 |

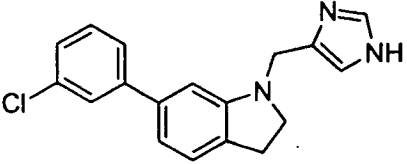
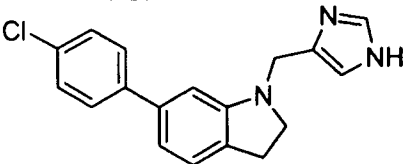
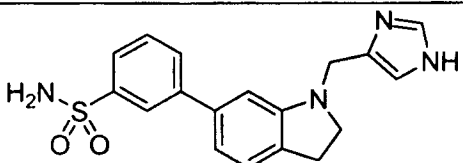
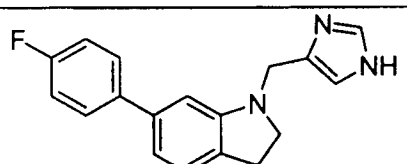
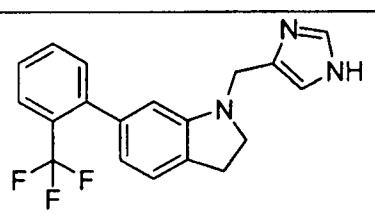
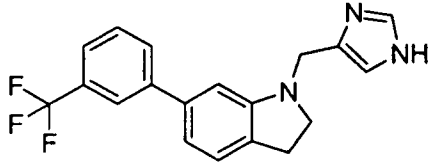
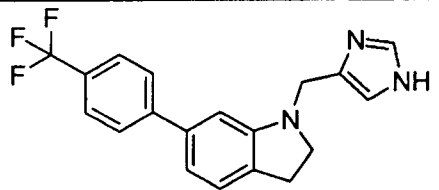
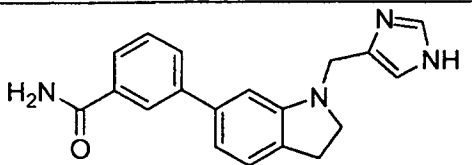
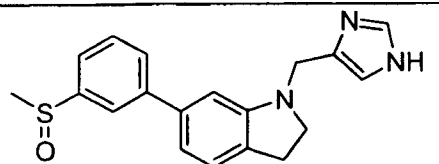
115

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 149 |    | 279 |
| 150 |    | 348 |
| 151 |    | 280 |
| 152 |   | 369 |
| 153 |  | 315 |
| 154 |  | 354 |
| 155 |  | 354 |
| 156 |  | 279 |

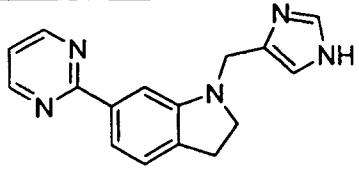
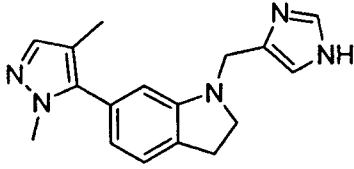
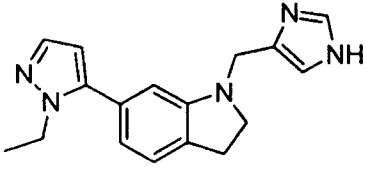
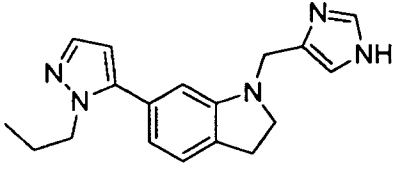
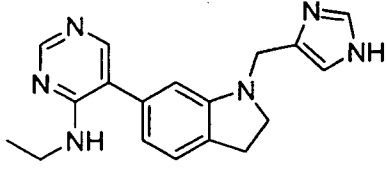
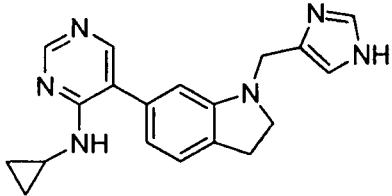
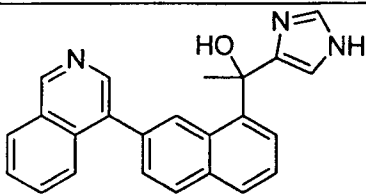
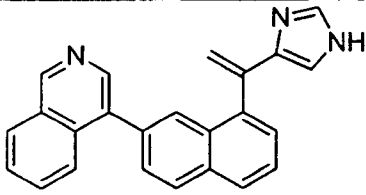
116

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 157 |    | 369 |
| 158 |    | 355 |
| 159 |    | 294 |
| 160 |   | 294 |
| 161 |  | 312 |
| 162 |  | 360 |
| 163 |  | 310 |
| 164 |  | 304 |

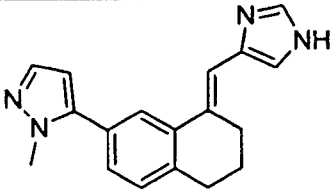
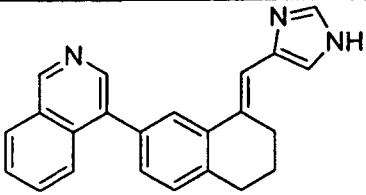
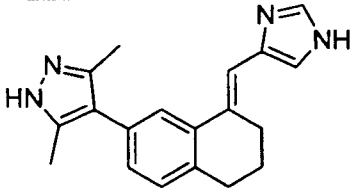
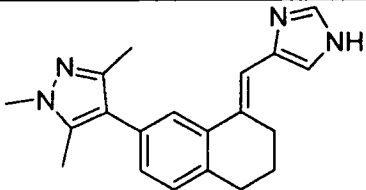
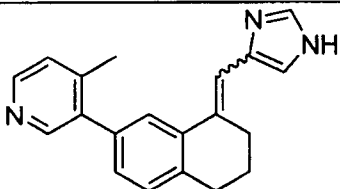
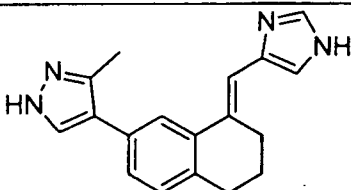
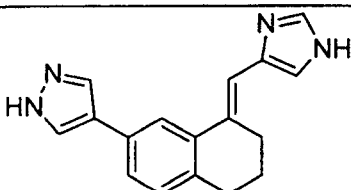
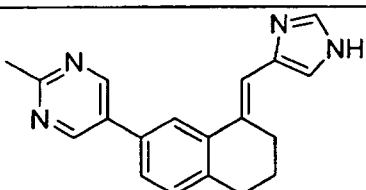
117

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 165 |    | 310 |
| 166 |    | 310 |
| 167 |    | 355 |
| 168 |    | 294 |
| 169 |  | 344 |
| 170 |  | 344 |
| 171 |  | 344 |
| 172 |  | 319 |
| 173 |  | 338 |

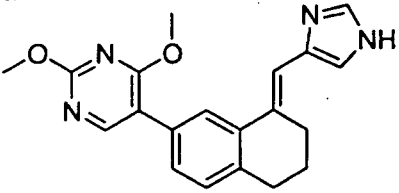
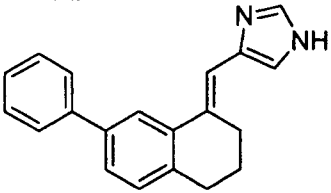
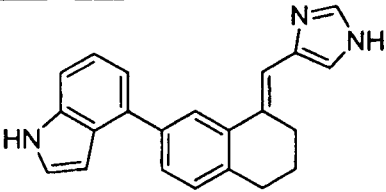
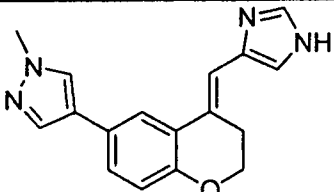
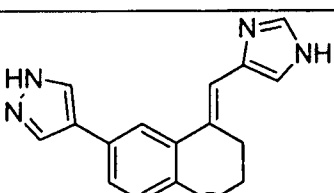
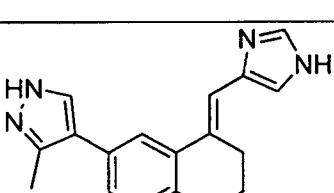
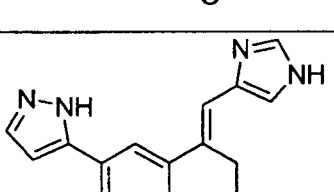
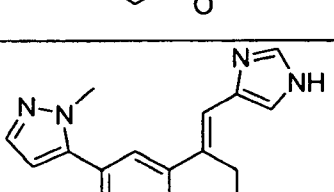
118

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 174 |    | 278 |
| 175 |    | 294 |
| 176 |    | 294 |
| 177 |    | 308 |
| 178 |  | 321 |
| 179 |  | 333 |
| 180 |  | 366 |
| 181 |  | 348 |

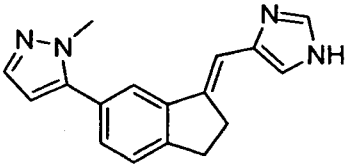
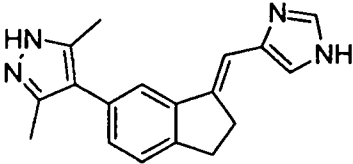
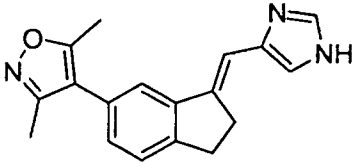
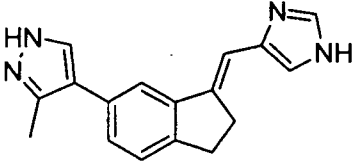
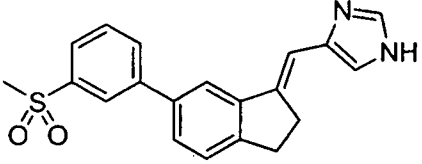
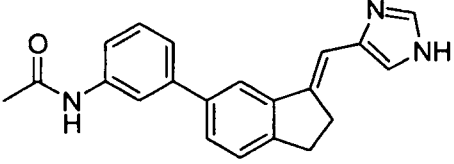
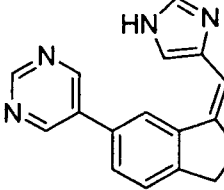
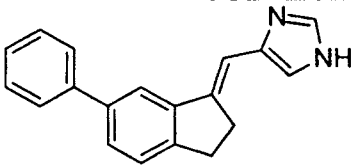
1K

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 182 |    | 291 |
| 183 |    | 338 |
| 184 |    | 305 |
| 185 |   | 319 |
| 186 |  | 302 |
| 187 |  | 291 |
| 188 |  | 277 |
| 189 |  | 303 |

120

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 190 |    | 349 |
| 191 |    | 287 |
| 192 |    | 326 |
| 193 |   | 293 |
| 194 |  | 279 |
| 195 |  | 293 |
| 196 |  | 279 |
| 197 |  | 293 |

130

|     |                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 198 |    | 277 |
| 199 |    | 291 |
| 200 |    | 292 |
| 201 |    | 277 |
| 202 |  | 351 |
| 203 |  | 330 |
| 204 |  | 275 |
| 205 |  | 273 |
|     |                                                                                     |     |
|     |                                                                                     |     |

131

**ASSAY:**

Efficacy agonist activity values (Emax, GTP $\gamma$ S assay) for  $\alpha$ 2A and  $\alpha$ 2C were determined by following the general procedure detailed by UmLand *et. al* ("Receptor reserve analysis of the human  $\alpha$ 2c-adrenoceptor using [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S and cAMP

5 functional assays" European Journal of Pharmacology **2001**, 411, 211-221). For the purposes of the present invention, a compound is defined to be a specific or at least selective agonist of the  $\alpha$ 2C receptor subtype if the compound's efficacy at the  $\alpha$ 2C receptor is  $\geq 30\%$  Emax (GTP $\gamma$ S assay) and its efficacy at the  $\alpha$ 2A receptor is  $\leq 30\%$  Emax (GTP $\gamma$ S assay).

10 The following compounds were evaluated to be specific or at least selective agonists of the  $\alpha$ 2C receptor subtype based on the previously defined definition: **1, 3, 4, 6, 9, 10D, 19, 102, 105, 108, 114, 139, 141, 142, 143, 144, 151, 175, 178, 182, 187, 195, and 197.**

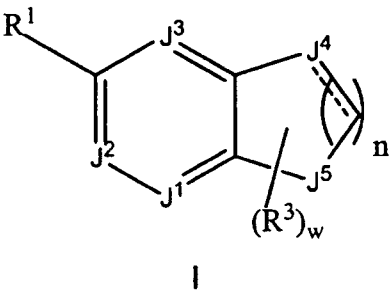
15 While the present invention has been described with in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and other variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

132

CLAIMS

What is claimed is:

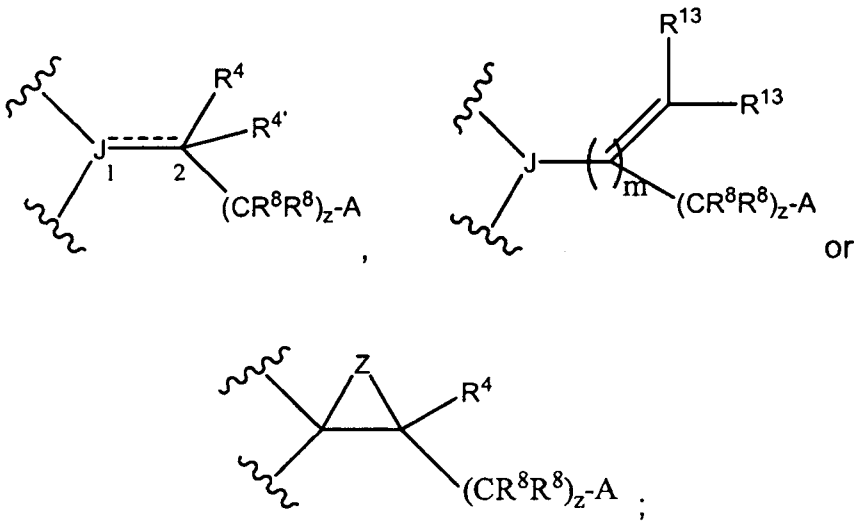
1. A compound of the Formula:



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

J¹, J², and J³ are independently -N-, -N(O)- or -C(R²)-;

J⁴ is:



where:

J is -C-, -N-, or -C(R⁶)-;

Z is -[C(Rᵃ)(Rᵃ)]ₓ-,

where

Rᵃ is independently H or alkyl; and

x is 1, 2, or 3;

J⁵ is -C(R⁶)-, -N(R⁶)-, -O- or -S-;

133

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one  $R^5$  and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

$J^1$ ,  $J^2$ , and  $J^3$  are independently -N-, -N(O)- or -C( $R^2$ )-;

5  $J^4$  is C, N, or -C( $R^6$ )-;

$J^5$  is -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- or -S- with the proviso that a double bond is not present between  $J^5$  and an adjacent ring atom when  $J^5$  is -O- or -S-;

10      is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds and further provided that when atoms 1 and 2 form a double bond,  $R^4$  is not present;

$R^1$  is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one  $R^{12}$ ;

15  $R^2$  is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub> $R^7$ , -NR<sup>7</sup> $R^7$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N( $R^7$ )YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, and - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup> $R^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

20 Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, and -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

25  $R^3$  is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ , provided that when w is 3, no more than 2 of the  $R^3$  groups may be (=O);

30  $R^4$  is selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^4$  is absent or selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl,

134

heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

$R^6$  is independently selected from the group consisting of H, -CN and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^6$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by  $R^{12}$ ;

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by  $R^{12}$ ; or

a) when a variable is -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> or -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7'</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in

135

addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

5                   b) when a variable is -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7'</sup> together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said heteroacyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independently selected from the group  
10                   consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, R<sup>8</sup> is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

                  R<sup>9</sup> is independently selected from the group consisting of H, -C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)-  
15                   OR<sup>10</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups; and

                  R<sup>10</sup> is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl,  
20                   alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

                  R<sup>11</sup> is a moiety independently selected from the group consisting of H and  
25                   alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11'</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11'</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups;

                  R<sup>11'</sup> is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy,  
30                   alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

136

$R^{12}$  is independently selected from selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R<sup>11</sup>;

$R^{13}$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one R<sup>5</sup>;

$R^{14}$  is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

with the following provisos:

(a) if J is N, then J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6</sup>)-;

(b) if J<sup>5</sup> is O, S or -N(R<sup>6</sup>)-, then J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)-;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)- and J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6</sup>)-, then R<sup>1</sup> cannot be cycloalkyl.

137

2. The compound of claim 1, wherein:

$J^1$  and  $J^2$  are  $-C(R^2)-$  and  $J^3$  is  $-C(R^2)-$  or  $-N-$ ;

A is a 5-membered heteroaryl or heterocyclenyl ring from the group consisting of imidazole, imadazoline, and oxazoline, which is optionally substituted with at least one  $R^5$ ; and/or 1 or 2 ( $=O$ );

$R^1$  is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted by at least one  $R^{12}$ ;

$R^2$  is independently selected from the group consisting of H,  $-OH$ , halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_pR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-(CH_2)_qYR^7$ ,  $-(CH_2)_qN(R^7)YR^7$ ,  $-(CH_2)_qOYR^7$ ,  $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^3$  is independently selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^4$  is selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^{4'}$  is selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ , and  $-S(O)_pR^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ , and  $-S(O)_pR^7$  substituents and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups,

$R^6$  is selected from the group consisting of H,  $-CN$  and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally

138

substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

R<sup>6</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

R<sup>7</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents;

R<sup>7'</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents; or

a) when a variable is -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> or -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7'</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties;

R<sup>8</sup> is independently selected from the group consisting of H or alkyl;

R<sup>9</sup> is independently selected from the group consisting of H, -C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)-OR<sup>10</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, substituents; and

R<sup>10</sup> is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents;

139

$R^{11}$  is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

$R^{13}$  is independently H or alkyl;

5  $m$  is 0 or 1;

$n$  is independently 1 or 2;

$p$  is independently 0, 1 or 2;

$q$  is independently 0, 1, 2, or 3;

$w$  is 0, 1, 2 or 3; and

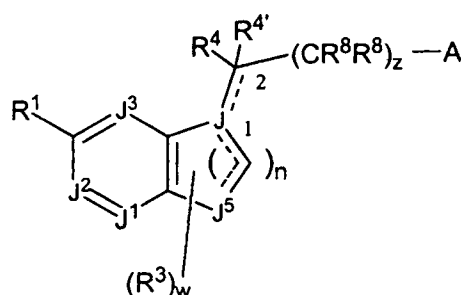
10  $z$  is 0 or 1.

3. The compound of claim 1, wherein A is optionally substituted imidazolyl.

4. The compound of claim 1, wherein J is N.

5. The compound of claim 1, wherein  $J^5$  is  $-N(R^6)-$ .

6. The compound of claim 1, which is represented by the structural Formula Ia



15

Formula Ia

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

20 A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one  $R^5$  and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

$J^1$ ,  $J^2$ , and  $J^3$  are independently  $-N-$ ,  $-N(O)-$  or  $-C(R^2)-$ ;

J is C, N, or  $-C(R^6)-$ ;

$J^5$  is  $-C(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-O-$  or  $-S-$ ;

25  $-----$  is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds and further provided that when atoms 1 and 2 form a double bond,  $R^4$  is not present;

740

$R^1$  is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one  $R^{12}$ ;

$R^2$  is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, and -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ , provided that when w is 3, no more than 2 of the  $R^3$  groups may be (=O);

$R^4$  is selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^4$  is absent or selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

$R^6$  is independently selected from the group consisting of H, -CN and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each

141

of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R<sup>12</sup>;

R<sup>7</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R<sup>12</sup>; or

a) when a variable is -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> or -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

b) when a variable is -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7</sup> together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said hetroacyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independednly selected from the group

142

consisting of O, N,  $-N(R^9)-$  and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected  $R^5$  moieties and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups,

$R^8$  is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

5  $R^9$  is independently selected from the group consisting of H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , and  $-S(O)_p-OR^{10}$  and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups; and

10  $R^{10}$  is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups;

15  $R^{11}$  is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11'})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11'}$  and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups;

20  $R^{11'}$  is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

25  $R^{12}$  is independently selected from the group consisting of H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)-OR^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$ ,  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$ ,  $-S(O)_2-N(R^{11})_2$  and  $-S(O)_pR^{11}$  and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo,  $-OH$ , optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted

30

113

cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R<sup>11</sup>;

R<sup>14</sup> is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2 or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5

with the following provisos:

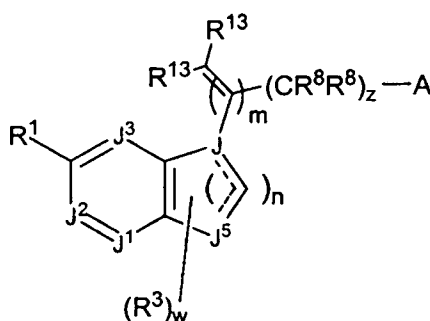
(a) if J is N, then J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6'</sup>)-;

(b) if J<sup>5</sup> is O, S or -N(R<sup>6'</sup>)-, then J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)-;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)- and J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6'</sup>)-, then R<sup>1</sup> cannot be cycloalkyl.

7. The compound according to claim 1 which has the formula



Formula Ib

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

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one R<sup>5</sup> and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, and J<sup>3</sup> are independently -N-, -N(O)- or -C(R<sup>2</sup>)-;

J is C, N, or  $-C(R^6)-$  ;

$J^5$  is  $-C(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-O-$  or  $-S-$ ;

$\text{---}$  is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds;

144

5  $R^1$  is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one  $R^{12}$ ;

$R^2$  is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $-S(O)_pR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-(CH_2)_qYR^7$ ,  $-(CH_2)_qN(R^7)YR^7$ ,  $-(CH_2)_qOYR^7$ , and -  
10  $(CH_2)_qON=CR^7R^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

Y is selected from the group consisting of a bond,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^7-$ , -  
15  $C(=O)O-$ ,  $-C(=NR^7)-$ ,  $-C(=NOR^7)-$ ,  $-C(=NR^7)NR^7-$ ,  $-C(=NR^7)NR^7O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-SO_2NR^7-$ , and  $-C(=S)NR^7-$ ;

$R^3$  is independently selected from the group consisting of H, halo, and  $(=O)$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups  
20 optionally substituted with at least one  $R^5$ , provided that when w is 3, no more than 2 of the  $R^3$  groups may be  $(=O)$ ;

$R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $-NR^7R^7$ , and  $-S(O)_pR^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and  
25 heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $-NR^7R^7$ , and  $-S(O)_pR^7$  substituents and/or 1 or 2  $(=O)$  groups,

$R^6$  is independently selected from the group consisting of H, -CN and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each  
30 of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $-NR^7R^7$ , and  $-S(O)_pR^7$  substituents and/or 1 or 2  $(=O)$  groups, and  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^7$ ,  $-C(=O)NR^7R^7$ ,  $-SO_2R^7$  and  $-SO_2NR^7R^7$ ;

1145

$R^6$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by  $R^{12}$ ;

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by  $R^{12}$ ; or

a) when a variable is -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> or -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,  $R^7$  and  $R^{7'}$  together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected  $R^5$  moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

b) when a variable is -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,  $R^7$  and  $R^{7'}$  together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said hetroacyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independednly selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected  $R^5$  moieties and/or 1 or 2 (=O) groups,

$R^8$  is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

146

$R^9$  is independently selected from the group consisting of H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , and  $-S(O)_p-OR^{10}$  and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2 (=O) groups; and

$R^{10}$  is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

$R^{11}$  is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11'})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11'}$  and/or 1 or 2 (=O) groups;

$R^{11'}$  is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

$R^{12}$  is independently selected from the group consisting of H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)-OR^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$ ,  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$ ,  $-S(O)_2-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)-OR^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$ ,  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$ ,  $-S(O)_2-N(R^{11})_2$  and  $-S(O)_pR^{11}$  and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo,  $-OH$ , optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy,

147

optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by  $R^{11}$ ;

$R^{13}$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

$R^{14}$  is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5

with the following provisos:

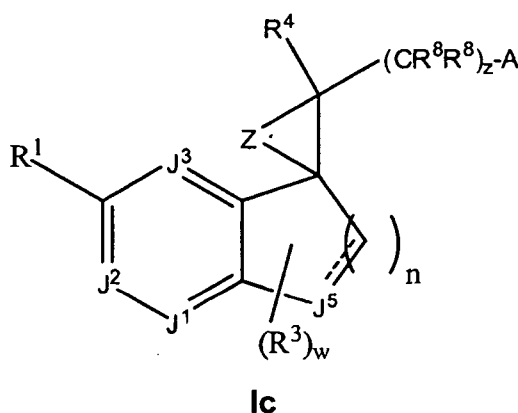
(a) if J is N, then  $J^5$  is  $-C(R^6)-$ ;

(b) if  $J^5$  is O, S or  $-N(R^6)-$ , then J is  $-C-$  or  $-C(R^6)-$ ;

(c) if m is 0, then z cannot be 0; and

(d) if J is  $-C-$  or  $-C(R^6)-$  and  $J^5$  is  $-C(R^6)-$ , then  $R^1$  cannot be cycloalkyl.

8. The compound according to claims 1 which is represented by the structural Formula Ic



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

148

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one  $R^5$  and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

$J^1$ ,  $J^2$ , and  $J^3$  are independently -N-, -N(O)- or -C( $R^2$ )-;

5  $J^5$  is -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- or -S- with the proviso that a double bond is not present between  $J^5$  and an adjacent ring atom when  $J^5$  is -O- or -S-;

— is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds;

10  $R^1$  is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one  $R^{12}$ ;

$R^2$  is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub> $R^7$ , -NR<sup>7</sup> $R^7$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N( $R^7$ )YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup> $R^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, 15 cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, and -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

20  $R^3$  is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ , provided that when w is 3, no more than 2 of the  $R^3$  groups may be (=O);

25  $R^4$  is selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

30  $R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup> $R^7$ , and -S(O)<sub>p</sub> $R^7$ , and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and

149

heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

R<sup>6</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycl, and heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

R<sup>7</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocycl, heterocyclalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R<sup>12</sup>;

R<sup>7'</sup> is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocycl, heterocyclalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by R<sup>12</sup>; or

a) when a variable is -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> or -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7'</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocycl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties and/or 1 or 2 (=O) groups, or

b) when a variable is -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7'</sup> together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocycl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said hetroacycl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independednly selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties and/or 1 or 2 (=O) groups,

150

$R^8$  is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

$R^9$  is independently selected from the group consisting of H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , and  $-S(O)_p-OR^{10}$  and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2  $(=O)$  groups; and

$R^{10}$  is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2  $(=O)$  groups;

$R^{11}$  is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11'})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11'}$  and/or 1 or 2  $(=O)$  groups;

$R^{11'}$  is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

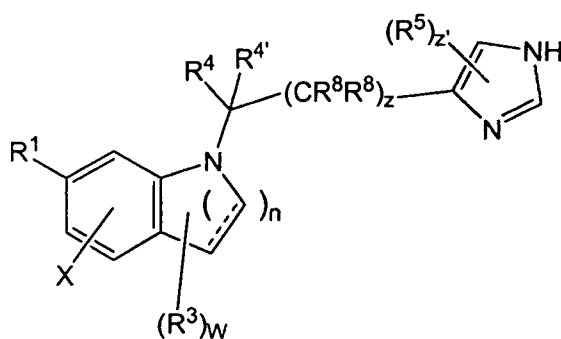
$R^{12}$  is independently selected from the group consisting of H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)-OR^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$ ,  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$ ,  $-S(O)_2-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)-OR^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$ ,  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$ ,  $-S(O)_2-N(R^{11})_2$  and  $-S(O)_pR^{11}$  and/or 1 or 2  $(=O)$  groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo,  $-OH$ , optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted

151

heterocyclenyloxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R<sup>11</sup>;

- 5           R<sup>14</sup> is independently H, alkyl, or aryl;  
               m is 0 or 1;  
               n is independently 1, 2 or 3;  
               p is independently 0, 1 or 2;  
               q is independently an integer from 0-6;  
 10           w is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and  
               z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5  
               with the following provisos:  
               (a) if J is N, then J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6'</sup>)-;  
               (b) if J<sup>5</sup> is O, S or -N(R<sup>6'</sup>)-, then J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)-;  
 15           (c) if m is 0, then z cannot be 0; and  
               (d) if J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)- and J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6'</sup>)-, then R<sup>1</sup> cannot be cycloalkyl.

9. The compound according to claim 6 represented by the structural formula:



Formula II

or a pharmaceutically acceptable salt, ester, solvate or prodrug of said compound, wherein:

- 20           X is H or halo  
               ----- is a single or double bond;  
 25           R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl,

152

optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group

5 consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-O-alkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

10  $R^3$  is independently selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

15  $R^4$  is independently selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

20  $R^4$  is selected from the group consisting of H and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups optionally substituted with at least one  $R^5$ ;

25  $R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups;

30  $R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents;

153

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents; or

- 5 a) when a variable is is -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> or -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms selected from the group consisting of O, N, -N(R<sup>9</sup>)- and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected R<sup>5</sup> moieties,

10 R<sup>8</sup> is independently H or alkyl;

- R<sup>9</sup> is independently selected from the group consisting of H, -C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)-OR<sup>10</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents; and

15 R<sup>10</sup> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> substituents;

- 20 R<sup>11</sup> is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

n is 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

- 25 q is independently and integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, or 3;

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

z' is 0, 1, 2, or 3,

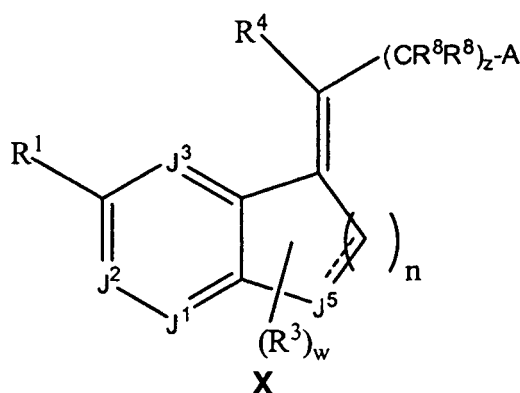
or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof.

- 30 10. The compound according to claim 1 wherein m is 1 and a is 1 and R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally

154

substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinolinyl, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy.

11. The compound according to claim 1, which is represented by structural Formula X



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

A is a 5-membered heteroaryl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring containing 1-3 heteroatoms, and is optionally substituted with at least one  $R^5$  and/or 1 or 2 (=O) (carbonyl) groups;

$J^1$ ,  $J^2$ , and  $J^3$  are independently -N-, -N(O)- or -C( $R^2$ )-;

$J^5$  is -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- or -S-;

----- is a single or double bond provided that there cannot be two continuous double bonds;

$R^1$  is a ring selected from the group consisting of cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, and heteroaryl, each of which is optionally substituted with at least one  $R^{12}$ ;

15

$R^2$  is independently selected from the group consisting of H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one R<sup>5</sup>;

Y is selected from the group consisting of a bond, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, and -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  is independently selected from the group consisting of H, halo, and (=O), and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one R<sup>5</sup>, provided that when w is 3, no more than 2 of the R<sup>3</sup> groups may be (=O);

$R^4$  is selected from the group consisting of H, -CN, and halo, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl groups optionally substituted with at least one R<sup>5</sup>;

$R^5$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> substituents and/or 1 or 2 (=O) groups,

$R^{6'}$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups substituents, and -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> and -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>;

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, hetrocyclenyl, hetrocyclenylalkyl, heteroaryl, and

156

heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by  $R^{12}$ ;

$R^7$  is independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloclenyl, cyclocyclenylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclenyl, heterocyclenylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted one or more times by  $R^{12}$ ; or

a) when a variable is  $-NR^7R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$  or  $-SO_2NR^7R^7$ ,  $R^7$  and  $R^7$  together with the nitrogen atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring having, in addition to the N atom, 1 or 2 additional hetero atoms independently selected from the group consisting of O, N,  $-N(R^9)-$  and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected  $R^5$  moieties and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups, or

b) when a variable is  $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$ ,  $R^7$  and  $R^7$  together with the carbon atom to which they are attached independently form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl ring, wherein said heterocyclyl, heterocyclenyl or heteroaryl rings have 1-3 heteroatoms which are independently selected from the group consisting of O, N,  $-N(R^9)-$  and S, wherein said rings are optionally substituted by 1 to 5 independently selected  $R^5$  moieties and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups,

$R^8$  is independently selected from the group consisting H, alkyl, halo, nitrile, and alkoxy;

$R^9$  is independently selected from the group consisting of H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , and  $-S(O)_p-OR^{10}$  and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups; and

$R^{10}$  is independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups, each of which is optionally substituted with at least one of halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , and  $-S(O)_pR^{11}$  substituents and/or 1 or 2 ( $=O$ ) groups;

157

$R^{11}$  is a moiety independently selected from the group consisting of H and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl, each of which is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11'</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11'</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups;

$R^{11'}$  is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, and heterocyclylalkyl;

$R^{12}$  is independently selected from the group consisting of H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups, and alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, heterocyclenyloxy, heterocyclylalkyl, heterocyclenylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkoxy, heterocyclylalkoxy, and heterocyclenylalkoxy groups, each of which in turn is optionally substituted by at least once by a substituent selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, halo, -OH, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocyclenyloxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, and -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> and/or 1 or 2 (=O) groups, wherein said optionally substituted alkoxy, aryloxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted heteroaryloxy, and heterocyclenyloxy when substituted are substituted one or more times by R<sup>11</sup>;

$R^{14}$  is independently H, alkyl, or aryl;

m is 0 or 1;

n is independently 1, 2, or 3;

p is independently 0, 1, or 2;

q is independently an integer from 0-6;

w is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

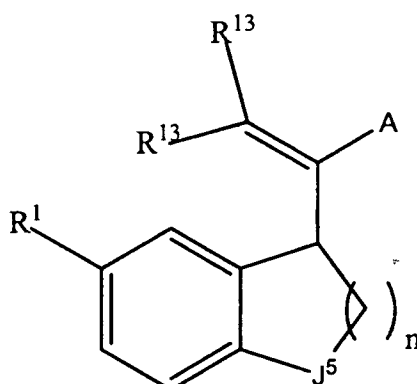
z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5

150

with the following provisos:

- (a) if J is N, then J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6</sup>)-;
- (b) if J<sup>5</sup> is O, S or -N(R<sup>6</sup>)-, then J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)-;
- (c) if m is 0, then z cannot be 0; and
- (d) if J is -C- or -C(R<sup>6</sup>)- and J<sup>5</sup> is -C(R<sup>6</sup>)-, then R<sup>1</sup> cannot be cycloalkyl.

12. The compound according to claim 7, which is represented by structural XI



XI

or a pharmaceutically acceptable ester or salt thereof

wherein

A is imidazole;

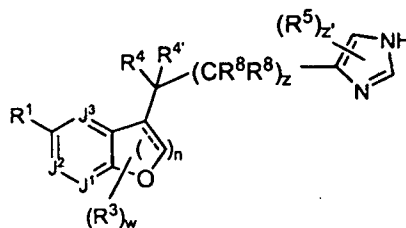
R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

n is 1 or 2; and

J<sup>5</sup> is -(CH<sub>2</sub>)-, -O-, or -S-.

159

13. The compound according to claim 1 which is represented by structural formula VIII



Formula VIII

wherein:

J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup> and J<sup>3</sup> are independently -N- or -(CR<sup>2</sup>)-;

R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidinyl, wherein said groups may be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, -C(O)-amino; -C(O)-alkylamino, -C(O)-dialkylamino, -C(O)-OH, -C(O)-O-alkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

w is 0, 1, 2, or 3;

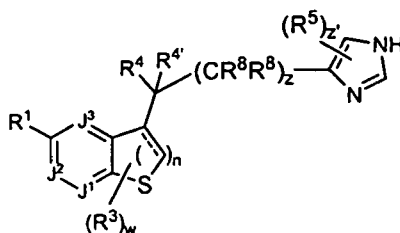
z' is 0, 1, 2, or 3; and

n is 1, 2, or 3,

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

14. The compound according to claim 1 which is represented by structural formula IX

166



Formula IX

wherein

$J^1$ ,  $J^2$  and  $J^3$  are independently -N- or  $-(CR^2)-$ ;

- 5  $R^1$  is selected from the group consisting of optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrimidyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted thiophenyl, optionally substituted quinoliny, optionally substituted indolyl, optionally substituted pyrrolyl, and optionally substituted pyrrolidiny, wherein said groups may
- 10 be optionally substituted 1 to 3 times with substituents selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-C(O)-$ amino;  $-C(O)-$ alkylamino,  $-C(O)-$ dialkylamino,  $-C(O)-OH$ ,  $-C(O)-O-$ alkyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, and heteroaryl, wherein said aryl and heteroaryl are optionally substituted 1 to 3 times by alkyl, haloalkyl, nitro, cyano, halo, hydroxyl,
- 15 amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, and haloalkoxy;

$z$  is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

$w$  is 0, 1, 2, or 3;

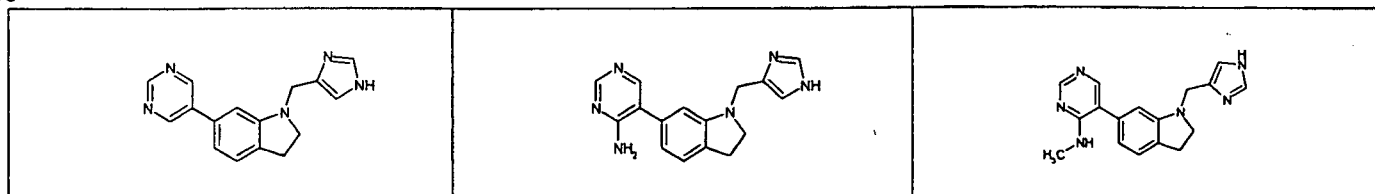
$z'$  is 0, 1, 2, or 3; and

$n$  is independently 1, 2, or 3,

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

15. A compound selected from the group consisting of:

25



161

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle.

17. The pharmaceutical composition of claim 16, further comprising one or more additional therapeutic agents.

42

18. The pharmaceutical composition of claim 17, wherein said additional therapeutic agents are selected from the group consisting of glucosteroids, PDE-4 inhibitors, anti-muscarinic agents, cromolyn sodium, H<sub>1</sub> receptor antagonists, 5-HT<sub>1</sub> agonists, NSAIDs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor agonists,  $\beta$ -blockers,  $\beta$ -agonists, leukotriene antagonists, diuretics, aldosterone antagonists, ionotropic agents, natriuretic peptides, pain management agents, anti-anxiety agents, anti-migraine agents, and therapeutic agents suitable for treating heart conditions, psychotic disorders, and glaucoma.

19. A method for treating one or more conditions associated with  $\alpha_2C$  adrenergic receptors, comprising administering to a mammal in need of such treatment a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, ester, solvate, or prodrug thereof.

20. The method according to claim 19, wherein the conditions are selected from the group consisting of allergic rhinitis, congestion, pain, diarrhea, glaucoma, congestive heart failure, cardiac ischemia, manic disorders, depression, anxiety, migraine, stress-induced urinary incontinence, neuronal damage from ischemia, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder and symptoms of diabetes.

21. The method according to claim 20, wherein the condition is congestion.

22. The method of claim 21, wherein the congestion is associated with perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, rhinitis medicamentosa, sinusitis, acute rhinosinusitis, or chronic rhinosinusitis or the congestion is associated with the common cold.

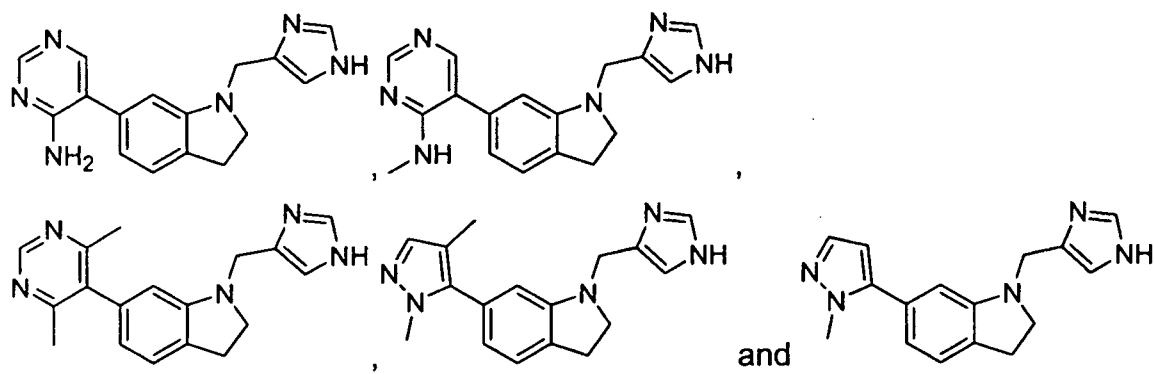
23. The method according to claim 20, wherein the condition is pain.

24. The method of claim 23, wherein the pain is associated with neuropathy, inflammation, arthritis, diabetes.

25. A compound according to claim 1 having the formula selected from the group consisting of:

-144

163



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

164

## **AGONISTAS DE ADRENORECEPTORES ALFA2C FUNCIONALMENTE SELECTIVOS**

### Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional USSN 60/901.045, presentada el 13 de febrero de 2007, que se incorpora aquí como referencia.

### Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos biarilo útiles como agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2C$ , métodos para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de tratamiento y prevención, usando los compuestos y composiciones para tratar enfermedades tales como congestión (incluyendo nasal), migraña, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, glaucoma, incontinencia urinaria inducida por estrés, trastornos por déficit de atención, dolor y trastornos psicóticos sin efectos secundarios sustancialmente adversos asociados con los tratamientos con agonista del receptor  $\alpha_2A$ .

### Antecedentes de la Invención

La clasificación inicial de receptores adrenérgicos en familias  $\alpha$  y  $\beta$  fue descrita primero por Ahlquist en 1948 (Ahlquist RP, "A Study of the Adrenergic Receptors," Am. J. Physiol. 153:586-600 (1948)). Funcionalmente, se demostró que los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos estaban asociados con la mayoría de las funciones excitatorias (vasoconstricción, estimulación del útero y dilatación de la pupila). Los receptores  $\beta$ -adrenérgicos estaban implicados en la vasodilatación, broncodilatación y estimulación del miocardio (Lands et al., "Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic amines," Nature 214:597-598 (1967)). Debido a este trabajo previo, los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos han sido

subdivididos en receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . La clonación y expresión de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos ha confirmado la presencia de múltiples subtipos tanto de receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ) como de  $\alpha_2$  ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ) (Michel et al., "Classification of  $\alpha_1$ -Adrenoceptor Subtypes," Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 352:1-10 (1995); Macdonald et al., "Gene Targeting--Homing in on  $\alpha_2$  -Adrenoceptor-Subtype Function," TIPS, 18:211-219 (1997)).

Los usos terapéuticos corrientes de drogas receptoras adrenérgicas  $\alpha_2$  involucran la capacidad de dichas drogas para intermediar en muchas de las acciones fisiológicas de las catecolaminas endógenas. Existen muchas drogas que actúan sobre estos receptores para controlar la hipertensión, la presión intraocular, el enrojecimiento de los ojos y la congestión nasal, y que inducen a analgesia y anestesia.

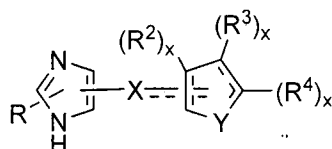
Pueden hallarse receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  en la médula rostral ventrolateral, de los cuales se sabe que responden a la norepinefrina neurotransmisora, y a la droga clonidina antihipertensora, para disminuir el sobreflujo del simpático y reducir la presión arterial de la sangre (Bousquet et al., "Role of the Ventral Surface of the Brain Stem in the Hypothetive Action of Clonidine," Eur. J. Pharmacol., 34:151-156 (1975); Bousquet et al., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments," 26:S1-S6 (1995)). La clonidina y otras imidazolininas se adhieren también a los receptores imidazolinina (denominados anteriormente sitios receptores de imidazolinina-guanidinio o IGRS) (Bousquet et al., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments," 26:S1-S6 (1995)). Algunos investigadores han especulado que los efectos centrales y periféricos de las imidazolininas como agentes hipotensores pueden estar relacionados con los receptores imidazolinina (Bousquet et al., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments," 26:S1-S6 (1995); Reis

16

et al., "The Imidazoline Receptor: Pharmacology, Functions, Ligands, and Relevance to Biology and Medicine," Ann. N.Y. Acad. Sci., 763:1-703 (1995).

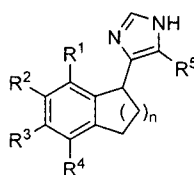
Los compuestos que tienen actividad adrenérgica son bien conocidos en la materia y han sido descritos en numerosas patentes y publicaciones científicas. Se sabe en general que la actividad adrenérgica es útil para tratar especies animales de la especie de los mamíferos, incluyendo seres humanos, para curar o aliviar los síntomas y alteraciones de numerosas enfermedades y trastornos. En otras palabras, es generalmente aceptado en la materia que las composiciones farmacéuticas que tienen un compuesto o compuestos adrenérgicos como ingrediente activo son útiles para el tratamiento, entre otras cosas, de glaucoma, dolor crónico, migrañas, insuficiencia cardíaca, y trastornos psicóticos.

Por ejemplo, la solicitud PCT publicada WO 02/076950 describe compuestos que tienen actividad agonista  $\alpha_2$ , de la fórmula general siguiente:



Otras publicaciones que describen compuestos similares incluyen WO 01/00586, WO 99/28300, US 6,841,684 B2 y US 2003/0023098 A1.

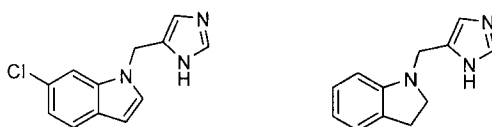
Otra clase de compuestos que tienen propiedades  $\alpha_2$ -agonistas se describen en la patente norteamericana No.5.658.938. Esta clase de compuestos tiene la fórmula general siguiente:



167

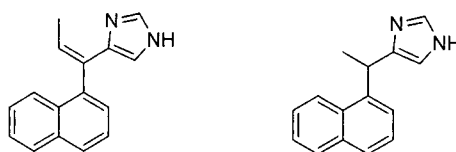
donde  $n=1-2$ ,  $R^1-R^3$  representan hidrógeno, halógeno hidroxilo, alquilo o alcoxi, y  $R^5$  es hidrógeno o alquilo.

Otra clase de compuestos, que se ha informado que tienen afinidad con los receptores  $\alpha_2$  incluyen los dos compuestos siguientes (Bagley et.al., *Med. Chem. Res.* 1994, **4**:346-364):



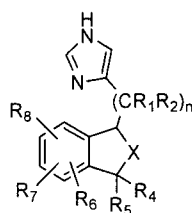
También se sabe que los compuestos que tienen actividad adrenérgica, tales como los agonistas  $\alpha_2A$ , pueden estar asociados con efectos secundarios indeseables. Ejemplos de dichos efectos incluyen hiper- e hipotensión, sedación, actividad locomotora y variaciones de la temperatura corporal.

Otra clase de compuestos que se ha informado que tienen afinidad con los receptores  $\alpha_2$  incluye los dos compuestos siguientes (Miller et.al., *J. Med. Chem.* 1994, **37**:2328-2333; *J. Med. Chem.* 1996, **39**:3001-3013; *J. Med. Chem.* 1997, **37**:3014-3024):

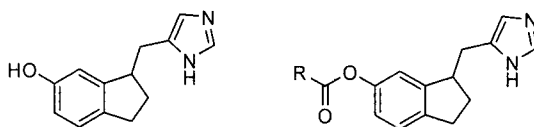


Otra clase de compuestos del tipo de indano y tetrahidronaftaleno que tienen propiedades agonistas  $\alpha_2$ , se describió en las solicitudes PCT WO 97/12874 y WO20040506356. Esta clase tiene la fórmula general siguiente:

168



donde  $n = 0-1$ ,  $X$  es 1 o 2 unidades de carbono,  $R_4$  es H, OH, alquilo, o alcoxi,  $R_5$  puede tomarse conjuntamente con  $R^4$  para formar un carbonilo, y  $R^6-R^8 = H, OH, SH, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alcoxi, hidroalquilo, alquiltio, alquiltiol, halo, CF_3, NO_2, o alquilamino$ . Esta clase incluye, específicamente, MPV-2426 (fadolmidina) y sus ésteres profarmacológicos:



donde  $R$  es alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquilamino inferior y grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de N.

Además, se han descubierto otras clases de compuestos que exhiben selectividad funcional para el receptor alfa 2C. La solicitud USSN 11/508,458, presentada el 23 de agosto de 2006, describe compuestos indolina que poseen esta actividad y la solicitud USSN 11/508,467, presentada en la misma fecha, describe compuestos morfolina que son sustancialmente selectivos del receptor alfa 2C. Se han presentado solicitudes CIP de estas solicitudes; los Nos. de Acta son 11/705,673 y 11/705,683, ambas presentadas el 13 de febrero de 2007.

Solicitudes adicionales presentadas concurrentemente aquí, que describen agonistas del receptor alfa2C son la solicitud USSN \_\_\_\_\_, que reivindica prioridad de la solicitud provisional USSN 60/901,064 (AL06621), y la solicitud

269

USSN \_\_\_\_\_, que reivindica prioridad de la solicitudes provisionales USSN 60/901,070 y 60/972,892, (AL06620).

Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención, que los compuestos adrenérgicos que actúan selectivamente y preferiblemente, incluso específicamente, como agonistas de los subtipos receptores  $\alpha 2C$  o  $\alpha 2B/\alpha 2C$  (denominados a continuación  $\alpha 2C$  o  $\alpha 2B/2C$ ) con preferencia sobre el subtipo receptor  $\alpha 2A$ , y que actúan funcionalmente selectivamente como agonistas del subtipo receptor  $\alpha 2C$  o el subtipo receptor  $\alpha 2B/2C$  con preferencia sobre el subtipo receptor  $\alpha 2A$ , poseen propiedades terapéuticas asociadas con los receptores adrenérgicos, pero sin que tengan efectos secundarios indeseables, tales como cambios en la presión sanguínea o sedación. Para los propósitos de la presente invención, un compuesto se define como un agonista específico o por lo menos funcionalmente selectivo del subtipo receptor  $\alpha 2C$  sobre el subtipo receptor  $\alpha 2A$  si la eficacia del compuesto en el receptor  $\alpha 2C$  está  $\geq$  del 30%  $E_{max}$  (ensayo GTP $\gamma$ S) y su eficacia en el receptor  $\alpha 2A$  está  $\leq$  del 30%  $E_{max}$  (ensayo GTP $\gamma$ S).

Existe la necesidad de nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados con receptores adrenérgicos  $\alpha 2C$ , minimizando al mismo tiempo efectos secundarios adversos. Además, existe la necesidad de desarrollar compuestos que sean funcionalmente selectivos para el subtipo receptor  $\alpha 2C$  o el subtipo receptor  $\alpha 2B/2C$ , con respecto al subtipo receptor  $\alpha 2A$ . Por lo tanto, un objeto de esta invención es el de proveer compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejoramiento de dichas enfermedades y trastornos.

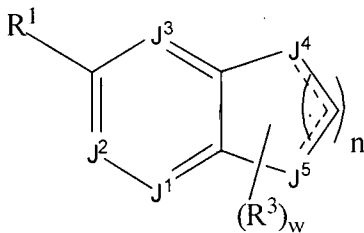
#### Compendio de la Invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una nueva clase de compuestos heterocíclicos como agonistas de receptores adrenérgicos

170

$\alpha 2C$  funcionalmente selectivos, o metabolitos, estereoisómers, sales, solvatos o polimorfos de éstos, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejoramiento de uno o más trastornos asociados con receptores  $\alpha 2C$  usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

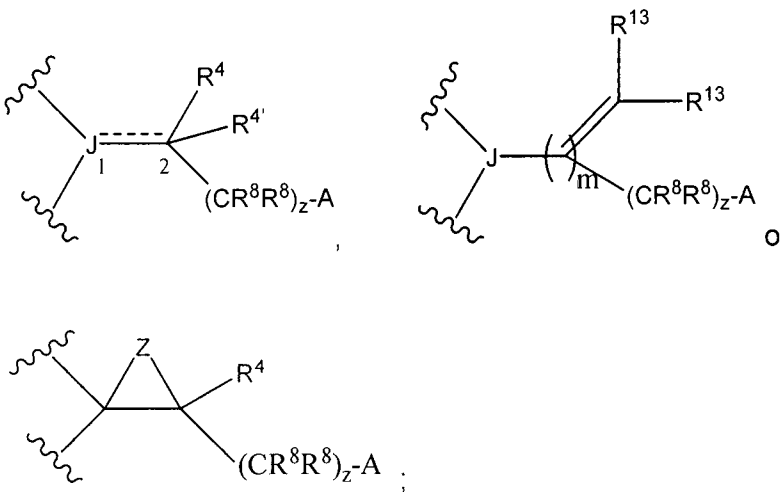
En un aspecto, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, ésteres o metabolitos, solvatos, prodrogas o polimorfos de dicho compuesto farmacéuticamente aceptables, donde dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula:



donde:

J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, y J<sup>3</sup> son independientemente -N-, -N(O)-o -C(R<sup>2</sup>)-;

J<sup>4</sup> es:



171

donde:

J es -C-, -N-, o -C(R<sup>6</sup>)-;

Z es -[C(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)]<sub>x</sub>-,

donde

R<sup>a</sup> es independientemente H o alquilo; y

x es 1, 2, o 3;

J<sup>5</sup> es -C(R<sup>6'</sup>)-, -N(R<sup>6'</sup>)-, -O- o -S- con la condición de que un enlace doble no está presente entre J<sup>5</sup> y un átomo de anillo adyacente cuando J<sup>5</sup> es -O- o -S-;

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos (preferiblemente seleccionado independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre), y está opcionalmente sustituido con por lo menos un R<sup>5</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles contínuos y con la condición adicional de que cuando los átomos 1 y 2 forman un enlace doble, R<sup>4'</sup> no está presente;

R<sup>1</sup> es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) R<sup>12</sup>;

R<sup>2</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) R<sup>5</sup>;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, y -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

192

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos  $R^3$  pueden ser (=O);

$R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

$R^{4'}$  está ausente o seleccionado del grupo que consiste en H y halo y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O),

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN y halo y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo

173

menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

R<sup>6'</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

R<sup>7</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciclocenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con R<sup>12</sup>;

R<sup>7'</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciclocenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con R<sup>12</sup>; o

a) cuando una variable es -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7'</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos independientemente forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene además del átomo N, 1 o 2 hetero átomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que

74

consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ , o

b) cuando una variable es  $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidas independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ,

$R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , y  $-S(O)_p-OR^{10}$  y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ; y

$R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ;

$R^{11}$  es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

15

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

R<sup>11</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R<sup>12</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está opcionalmente sustituido por lo menos una vez (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi, cuando están sustituidos, están sustituidos una o más (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) veces con R<sup>11</sup>;

R<sup>13</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y

RB

heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

$R^{14}$  es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2;

q es independientemente un número entero de 0 a 6;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

con las siguientes condiciones:

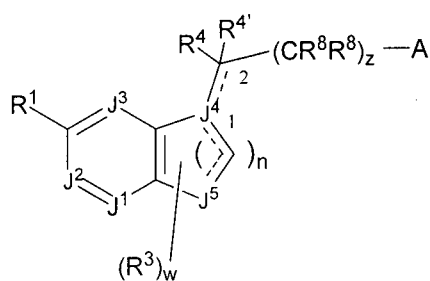
(a) si J es N, entonces  $J^5$  es  $-C(R^{6'})-$ ;

(b) si  $J^5$  es O, S o  $-N(R^{6'})-$ , entonces J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$ ;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$  y  $J^5$  es  $-C(R^{6'})-$ , entonces  $R^1$  no puede ser cicloalquilo.

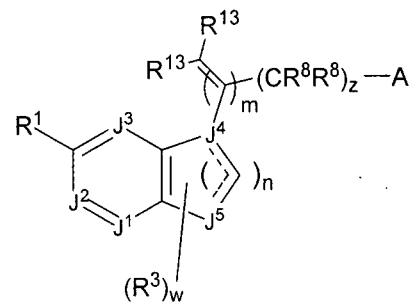
Los compuestos descritos en la presente solicitud incluyen un compuesto, o sales, ésteres, prodrogas, metabolitos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en las Fórmula Ia o Ib:



Formula 1a

donde:

o



Formula 1b

77

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos (preferiblemente seleccionado independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre), y está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^5$  y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

$J^1$ ,  $J^2$ , y  $J^3$  son independientemente -N-, -N(O)-o -C( $R^2$ )-;

$J^4$  es C, N, o -C( $R^6$ )- ;

$J^5$  es -C( $R^{6i}$ )-, -N( $R^{6i}$ )-, -O- o -S-; con la condición de que un enlace doble no está presente entre  $J^5$  y un átomo de anillo adyacente cuando  $J^5$  es -O- o -S-.

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos y con la condición adicional de que cuando los átomos 1 y 2 forman un enlace doble,  $R^4$  no está presente;

$R^1$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^{12}$ ;

$R^2$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub> $R^7$ , -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, y -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y

178

heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ , con la condición de que cuando  $w$  es 3, no más de 2 de los grupos  $R^3$  pueden ser (=O);

$R^4$  está ausente o seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

$R^{4'}$  está seleccionado del grupo que consiste en H y halo y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O),

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN, y halo y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

179

o,  $R^4$  y  $R^6$  tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo de 3 a 6 miembros, donde dichos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con  $R^5$  y/o 1 o 2 grupos (=O);

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con  $R^{12}$ ;

$R^{7'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con  $R^{12}$ ; o

a) cuando una variable es -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual está unida independientemente forma un anillo heterociclilo, heterociclenilo o

heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ), o

b) cuando una variable es  $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 fragmentos  $R^5$  independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ),  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , y  $-S(O)_p-OR^{10}$  y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ); y

$R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ );

181

$R^{11}$  es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

$R^{11'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

$R^{12}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está opcionalmente sustituido por lo menos una vez (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi, cuando están sustituidos, están sustituidos una o más (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3) veces con R<sup>11</sup>;

$R^{13}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un (preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3)  $R^5$ ;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es un número entero de 0-5; y

z es un número entero de 0-5

con las siguientes condiciones:

a) si  $J^4$  es N, entonces  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ ;

(b) si  $J^5$  es O, S o  $-N(R^6)-$ , entonces  $J^4$  es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$ ;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si  $J^4$  es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$  y  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ , entonces  $R^1$  no puede ser cicloalquilo.

Los compuestos de Fórmula I (incluyendo aquellos de Fórmulas Ia y Ib) pueden ser útiles como agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2C$ , y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de rinitis alérgica, congestión (incluyendo, pero sin limitarlo a, congestión nasal), migraña, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, glaucoma, incontinencia urinaria inducida por estrés, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, daño neuronal causado por isquemia y trastornos psicóticos. Además, los compuestos de Fórmulas Ia y Ib pueden ser útiles en el tratamiento del dolor (tanto crónico como agudo), tanto si dicho dolor está causado por inflamación, neuropatía, artritis (incluyendo artritis ósea y reumática), diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus o diabetes insípida) o dolor de

origen desconocido. Ejemplos de dolor neuropático pueden incluir, pero sin limitarlo a: neuropatía diabética, neuralgia de cualquier etiología (por ejemplo, post-herpética, trigeminal), neuropatía inducida por quimioterapia, HIV, lumbalgia de origen neuropático (por ejemplo, ciática), lesión traumática de nervios periféricos de cualquier etiología, dolor central (por ejemplo, post-apoplejía, talámico, lesión del nervio espinal). Otro dolor que puede ser tratado es dolor nociceptor y dolor que es de origen visceral o dolor que es secundario a inflamación o daño neuronal en otras enfermedades o en enfermedades de origen desconocido. Además, los compuestos de Fórmula I (incluyendo aquellos de Fórmulas Ia y Ib) pueden ser útiles en el tratamiento de síntomas de diabetes. Ejemplos de síntomas de diabetes pueden incluir pero no están limitados a: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, niveles elevados de insulina en la sangre e hiperlipidemia.

Alternativamente, la presente invención provee un método para el tratamiento de congestión en un mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a un mamífero una dosis eficaz de por lo menos un compuesto que tiene actividad adrenérgica donde dicho compuesto es un agonista funcionalmente selectivo del receptor  $\alpha_2c$ .

Una realización adicional de la presente invención es un método para el tratamiento de congestión en un mamífero que lo necesita que comprende administrar a un mamífero una dosis eficaz de por lo menos un compuesto que tiene actividad adrenérgica donde dicho compuesto es un agonista funcionalmente selectivo del receptor  $\alpha_2C$ , donde el agonista selectivo del receptor  $\alpha_2c$  tiene una eficacia que es mayor o igual al 30%  $E_{max}$  cuando es ensayada en el ensayo GTP $\gamma$ S y su eficacia en el receptor  $\alpha_2A$  es  $\leq 30\%$   $E_{max}$  (ensayo GTP $\gamma$ S).

Otra realización de la presente invención es un método para el tratamiento de la congestión en un mamífero que lo necesita sin modificar la presión

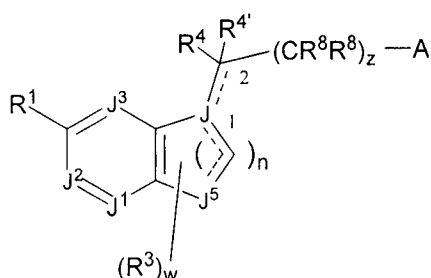
1821

sanguínea a dosis terapéuticas que comprende administrar al mamífero una dosis eficaz de por lo menos un compuesto que tiene actividad adrenérgica donde dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor  $\alpha_2C$ .

### Descripción Detallada

En una realización, la presente invención describe ciertos compuestos heterociclilo que están representados por la Fórmula estructural I, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde los varios fragmentos son tal como se han definido anteriormente

En una realización, la presente invención describe compuestos de Fórmula la que están representados por la Fórmula estructural la



Fórmula la

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^5$  y/o 1 o 2 ( $=O$ ) grupos (carbonilo);

$J^1$ ,  $J^2$ , y  $J^3$  son independientemente -N-, -N(O)-o -C( $R^2$ )-;

J es C, N, o -C( $R^6$ )- ;

$J^5$  es -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- o -S- con la condición de que un enlace doble no está presente entre  $J^5$  y un átomo de anillo adyacente cuando  $J^5$  es -O- o -S-;

185

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos y con la condición adicional de que cuando los átomos 1 y 2 forman un enlace doble,  $R^{4'}$  no está presente;

$R^1$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno  $R^{12}$ ;

$R^2$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, y -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>, con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R<sup>3</sup> pueden ser (=O);

$R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>;

$R^{4'}$  está ausente o está seleccionado del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi,

186

arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O),

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^{6'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con  $R^{12}$ ;

$R^{7'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo,

187

ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con  $R^{12}$ ; o

a) cuando una variable es  $-NR^7R^{7'}$ ,  $-C(O)NR^7R^{7'}$  o  $-SO_2NR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidas independientemente forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ , o

b) cuando una variable es  $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos los cuales están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ,

$R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , y  $-S(O)_p-OR^{10}$  y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ; y

186

$R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

$R^{11}$  es un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11'</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11'</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

$R^{11'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

$R^{12}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está opcionalmente sustituido con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente

184

sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2 o 3;

p es independientemente 0-2;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

con las siguientes condiciones:

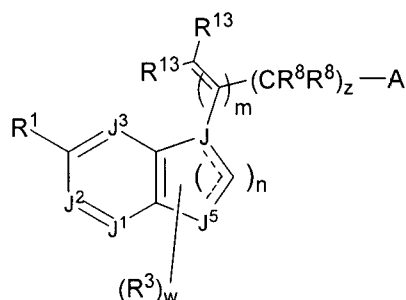
(a) si J es N, entonces  $J^5$  es  $-C(R^{6'})-$ ;

(b) si  $J^5$  es O, S o  $-N(R^{6'})-$ , entonces J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$ ;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$  y  $J^5$  es  $-C(R^{6'})-$ , entonces  $R^1$  no puede ser cicloalquilo.

En otra realización, la presente invención describe compuestos de Fórmula I que están representados por la Fórmula estructural Ib



Fórmula Ib

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo, farmacéuticamente aceptable, donde:

100

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^5$  y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

$J^1$ ,  $J^2$ , y  $J^3$  son independientemente -N-, -N(O)-o -C( $R^2$ )-;

J es C, N, o -C( $R^6$ )- ;

$J^5$  es -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- o -S-, con la condición de que un enlace doble no está presente entre  $J^5$  y un átomo de anillo adyacente cuando  $J^5$  es -O- o -S-;

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos;

$R^1$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^{12}$ ;

$R^2$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub> $R^7$ , -NR<sup>7</sup> $R^{7'}$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N( $R^7$ )YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup> $R^{7'}$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, y -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos  $R^3$  pueden ser (=O);

101

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O),

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^{6'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R<sup>12</sup>;

$R^{7'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,

192

heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con  $R^{12}$ ; o

a) cuando una variable es  $-NR^7R^{7'}$ ,  $-C(O)NR^7R^{7'}$  o  $-SO_2NR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos independientemente forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tienen además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 fragmentos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ), o

b) cuando una variable es  $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ),

$R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , y  $-S(O)_p-OR^{10}$  y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ); y

$R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y

193

heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

R<sup>11</sup> es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

R<sup>11'</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R<sup>12</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está opcionalmente sustituido con al menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dicho alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente

194

sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con  $R^{11}$ ;

$R^{13}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

$R^{14}$  es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

con las siguientes condiciones:

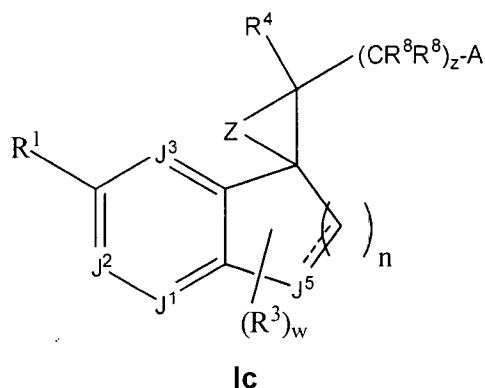
(a) si J es N, entonces  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ ;

(b) si  $J^5$  es O, S o  $-N(R^6)-$ , entonces J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$ ;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$  y  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ , entonces  $R^1$  no puede ser cicloalquilo.

En otra realización, la presente invención describe compuestos de Fórmula I que están representados por la Fórmula estructural Ic



195

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^5$  y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

$J^1$ ,  $J^2$ , y  $J^3$  son independientemente -N-, -N(O)-o -C( $R^2$ )-;

$J^5$  es -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- o -S-, con la condición de que un enlace doble no está presente entre  $J^5$  y un átomo de anillo adyacente cuando  $J^5$  es -O- o -S-;

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos;

$R^1$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^{12}$ ;

$R^2$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub> $R^7$ , -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, y -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos  $R^3$  puede ser (=O);

98

$R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O),

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con  $R^{12}$ ;

$R^{7'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con  $R^{12}$ ; o

107

a) cuando una variable es  $-NR^7R^{7'}$ ,  $-C(O)NR^7R^{7'}$  o  $-SO_2NR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos independientemente forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  independientemente seleccionadas y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ , o

b) cuando una variable es  $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$ ,  $R^7$  y  $R^{7'}$  conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ,

$R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , y  $-S(O)_p-OR^{10}$  y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos  $(=O)$ ; y

$R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo

menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

R<sup>11</sup> es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11'</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11'</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

R<sup>11'</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R<sup>12</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-OR<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)<sub>2</sub>-R<sup>14</sup>, -C(O)-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>11'</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez están opcionalmente sustituidos con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con R<sup>11</sup>;

ca

$R^{14}$  es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

con las siguientes condiciones:

(a) si J es N, entonces  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ ;

(b) si  $J^5$  es O, S o  $-N(R^6)-$ , entonces J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$ ;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es  $-C-$  o  $-C(R^6)-$  y  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ , entonces  $R^1$  no puede ser cicloalquilo.

En una realización  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido (preferiblemente 1 a 5 veces) (preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido) o heteroarilo opcionalmente sustituido (preferiblemente 1 a 5 veces), donde los sustituyentes opcionales son, por ejemplo cualquiera de los "sustituyentes de sistema de anillo" identificados a continuación. Los anillos heteroarilo preferidos incluyen piridina, pirimidina, furano, pirrol, tiofeno, piridacina, piracina, indolicina, indol, isoindol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalacina, quinazolina, quinoxalina, y naftiridina. Los anillos heteroarilo más preferidos incluyen piridina, pirimidina, furano, pirrol, tiofeno, piridacina, piracina, indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, y benzotiazol. Los anillos heteroarilo más preferidos incluyen piridina, pirimidina, furano, pirrol, y tiofeno. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente

200

sustituidos 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y haloalcoxi.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo piridina opcionalmente sustituido.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo pirimidina opcionalmente sustituido.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo furano opcionalmente sustituido.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo pirrol opcionalmente sustituido.

En otra realización, A es un anillo heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. Los anillos heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo preferidos de 5 miembros opcionalmente sustituidos incluyen, por ejemplo, imidazol, tiazol, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, pirazol, imadazolina, imidazol-2-ona, imidazol-2-tiona, 2-aminoimidazolina, oxazolina, oxazol-2-ona, oxazol-2-tiona, 2-aminoxazolina, tiazolina, tiazol-2-ona, tiazol-2-tiona, 2-aminotiazolina, pirrolina, pirazolina, pirrolidina, imidazolidina, y pirazolidina. Un grupo más preferido de anillos de 5 miembros incluyen: imidazol, imadazolina, imidazol-2-ona, imidazol-2-tiona, 2-aminoimidazolina, oxazolina, oxazol-2-ona, oxazol-2-tiona, y 2-aminoxazolina. Un grupo más preferido de anillos de 5 miembros incluye imidazol. Sustituyentes opcionales incluyen cualquiera de los "sustituyentes del sistema de anillo" identificado a continuación.

En otra realización, si  $J^1$ - $J^3$  son  $-C(H)-$ ,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, y A es un imidazolilo no sustituido.

En otra realización, si  $J^1$ - $J^2$  son  $-C(H)-$ ,  $J^3$  es  $-N-$ ,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, y A es un imidazolilo no sustituido.

En otra realización, si  $J^1$ - $J^3$  son  $-C(H)-$ , J es  $-N-$ ,  $J^5$  es  $-C(H)-$ , n es 1,  $R^3$  es H,  $R^4$  es H,  $R^4$  es H,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, A es un imidazolilo no sustituido, z = 0, y n = 1 o 2.

261

En otra realización, si  $J^1$ - $J^3$  son  $-C(H)-$ ,  $J$  es  $-C-$ ,  $J^5$  es  $-N(R^6)-$ ,  $n$  es 1,  $R^3$  es H,  $R^4$  es H,  $R^{4'}$  es H,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido,  $A$  es imidazolilo no sustituido,  $z = 0$ , y  $n = 1$  o 2.

En otra realización, si  $J^1$ - $J^3$  son  $-C(H)-$ ,  $J$  es  $-C-$ ,  $J^5$  es  $-O-$ ,  $n$  es 1,  $R^3$  es H,  $R^4$  es H,  $R^{4'}$  es H,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido,  $A$  es un imidazolilo no sustituido,  $z = 0$ , y  $n = 1$  o 2.

En otra realización, si  $J^1$ - $J^3$  son  $-C(H)-$ ,  $J$  es  $-C-$ ,  $J^5$  es  $-S-$ ,  $n$  es 1,  $R^3$  es H,  $R^4$  es H,  $R^{4'}$  es H,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido,  $A$  es imidazolilo no sustituido,  $z = 0$ , y  $n = 1$  o 2.

En otra realización, si  $J$  es N, entonces  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ .

En otra realización, si  $J$  es C, entonces  $J^5$  es  $-N(R^6)-$ .

En otra realización, si  $J$  es C, entonces  $J^5$  es  $-O-$ .

En otra realización, si  $J$  es C, entonces  $J^5$  es  $-S-$ .

En otra realización, si  $J$  es C, entonces  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ .

En otra realización, si  $J$  es  $C(R^6)$ , entonces  $J^5$  es  $-O-$ .

En otra realización, si  $J$  es  $C(R^6)$ , entonces  $J^5$  es  $-S-$ .

En otra realización, si  $J$  es  $C(R^6)$ , entonces  $J^5$  es  $-C(R^6)-$ .

En otra realización,  $J^1$ - $J^3$  son cada uno  $-C(R^2)-$ .

En otra realización,  $J^1$  es  $-N-$ .

En otra realización,  $J^2$  es  $-N-$ .

En otra realización,  $J^3$  es  $-N-$ .

En otra realización,  $J^2$  y  $J^3$  son ambos  $-N-$ .

En otra realización,  $A$  es un anillo heterociclilo de 5 miembros que contiene por lo menos un anillo de nitrógeno.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, y  $A$  es una imadazolina.

En otra realización,  $A$  está sustituido con 1 o 2 ( $=O$ ).

202

En otra realización,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, y A es una 2-aminoimidazolina.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido y A es una 2-aminoxazolina.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, y A es un imidazol-2-ona.

En otra realización,  $R^1$  es un anillo piridina, pirimidina, furano o pirrol opcionalmente sustituido, y A es un imidazol-2-tiona.

En otra realización,  $R^2$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>.

En otra realización,  $R^2$  es H.

En otra realización, Y está seleccionado de un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -S(O)<sub>p</sub>-, y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-.

En otra realización,  $R^3$  está seleccionado independientemente de H, -CN y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>.

En otra realización,  $R^4$  está seleccionado independientemente de H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>.

En otra realización,  $R^{4'}$  está seleccionado independientemente de H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi,

arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ .

En otra realización, en la Fórmula Ia, los átomos 1 y 2 forman un enlace doble y  $R^4$  no existe.

En otra realización,  $R^5$  está seleccionado independientemente de H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>.

En otra realización,  $R^5$  está seleccionado independientemente de H, halo, -OH, -CN, y alquilo.

En otra realización,  $R^6$  está seleccionado independientemente de H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>.

En otra realización,  $R^6$  está seleccionado independientemente de H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>.

En otra realización,  $R^6$  está seleccionado independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>.

204

En otra realización,  $R^7$  está seleccionado independientemente de H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>.

En otra realización,  $R^{7'}$  está seleccionado independientemente de H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>.

En otra realización, cuando una variable es -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7'</sup> conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un anillo aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, cada uno de los cuales están opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup>.

En otra realización, R<sup>8</sup> está seleccionado independientemente de H, halo o alquilo

En otra realización, R<sup>12</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, -NO<sub>2</sub>, -CN, halo, -OH, amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxi.

En otra realización, R<sup>13</sup> es independientemente H o alquilo.

En otra realización, m es 1 y z es 0-5, más preferiblemente 0-3, más preferiblemente 0 o 1.

En otra realización, n es 1.

En otra realización, n es 2.

En otra realización, p es 0-2.

En otra realización, z es un número entero de 0-6, preferiblemente 1-5, más preferiblemente 1-3.

205

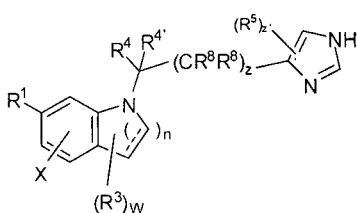
En otra realización, m es 0 y z es un número entero de 1-5, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1.

En otra realización, A es imidazolilo.

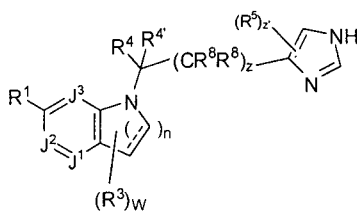
En otra realización, J es N.

En otra realización, J<sup>5</sup> es -N(R<sup>6</sup>)-.

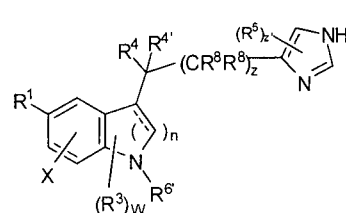
En otra realización, la presente invención describe compuestos que están representados por las fórmulas estructurales II-IX o una sal, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, donde las varias definiciones son tal como han sido descritas anteriormente para la Fórmula I:



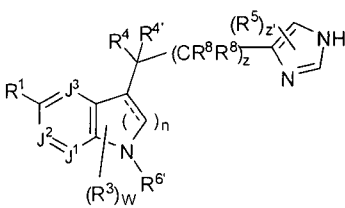
Formula II



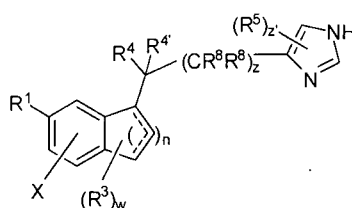
Formula III



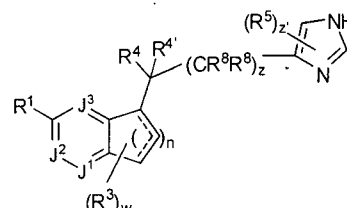
Formula IV



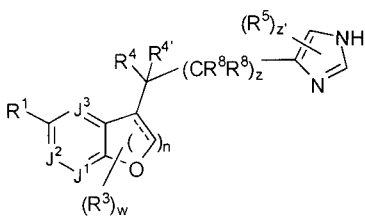
Formula V



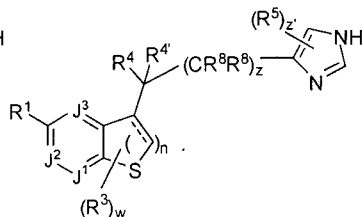
Formula VI



Formula VII



Formula VIII



Formula IX

and z' es un número entero de 0-3.

206

Otra realización de los compuestos de las Fórmulas II-IX son aquellos donde

X es halo o H,

J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, y J<sup>3</sup> son independientemente -N- o -C(R<sup>2</sup>)-;

R<sup>1</sup> es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, imidazopirimidinilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzotifenilo opcionalmente sustituido, isoquinolilo opcionalmente sustituido, benzimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, quinoxalinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino; -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalquilo, amino-C(O)-alquilo, amino-C(O)-Oalquilo, amino-S(O)<sub>2</sub>-alquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces por alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

z es un número entero de 1 a 3;

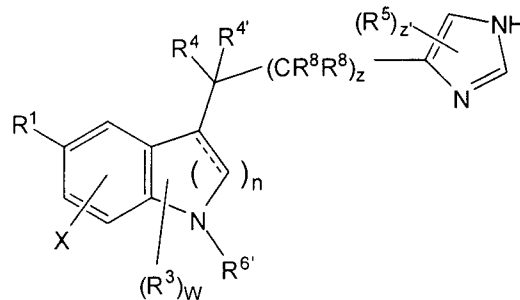
z' es un número entero de 0-2 y

207

y las definiciones restantes son definidas anteriormente en la Fórmula I.

Otra realización de la presente invención son los compuestos de las Fórmulas II o III donde n es 1, z es 1, w es 0, z' es 0 o 1 y R<sup>4</sup> es H y las definiciones restantes son definidas anteriormente en la Fórmula I.

Otra realización de la presente invención son los compuestos de Fórmula I que tienen la fórmula estructural IV



Fórmula IV

o una sal, éster, solvato o prodroga de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable, donde:

X es H o halo;

----- es un enlace único o doble;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces por alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

208

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

$R^4$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O);

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo,

209

heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>; o

a) cuando una variable es -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, -N(R<sup>9</sup>)- y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos R<sup>5</sup> seleccionados independientemente,

R<sup>8</sup> es independientemente H o alquilo;

R<sup>9</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)-OR<sup>10</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>; y

R<sup>10</sup> está seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

z es un número entero entre 0-5;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1 o 2;

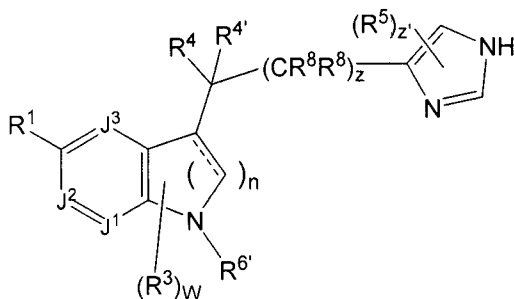
q es independientemente un número entero entre 0-6;

20

w es 0, 1, 2, o 3; y

z' es 0, 1, 2, o 3.

Otra realización de la presente invención son los compuestos de Formula I que tienen la fórmula estructural V



Fórmula V

o una sal, éster, solvato o prodroga de dicho compuesto, donde

J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, y J<sup>3</sup> son independientemente -N- o -C(R<sup>2</sup>)-;

----- es un enlace único o doble;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

R<sup>2</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo,

211

heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

Y está seleccionado de un enlace,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^7-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-S(O)_p-$ , y  $SO_2NR^7-$ .

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, y halo, y  $(=O)$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$  con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos  $R^3$  puede ser  $(=O)$ ;

$R^4$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un  $R^5$ ;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^{7'}$ , y  $-S(O)_pR^7$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^{7'}$ , y  $-S(O)_pR^7$  y/o 1 o 2 grupos  $(=O)-$ ;

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^{7'}$ , y  $-S(O)_pR^7$ , y  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^7$ ,  $-C(=O)NR^7R^{7'}$ ,  $-SO_2R^7$  y  $-SO_2NR^7R^{7'}$ ;

$R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo,

heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>7</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>; o

a) cuando una variable es -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, -N(R<sup>9</sup>)- y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos R<sup>5</sup> seleccionados independientemente,

R<sup>8</sup> es independientemente H o alquilo;

R<sup>9</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)-OR<sup>10</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>; y

R<sup>10</sup> está seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>;

213

$R^{11}$  es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

$z$  es un número entero de 0-5;

$n$  es independientemente 1, 2, o 3;

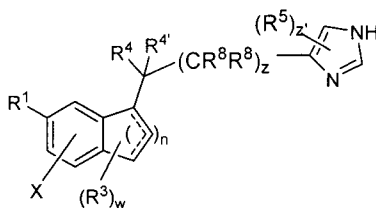
$p$  es independientemente 0, 1, o 2;

$q$  es independientemente un número entero de 0-6;

$w$  es 0, 1, 2, o 3; y

$z'$  es 0, 1, 2, o 3.

Otra realización de la presente invención son los compuestos de Formula I que tienen la fórmula estructural VI



Formula VI

donde  $R^1$  está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido y pirrolilo opcionalmente sustituido y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos puede estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

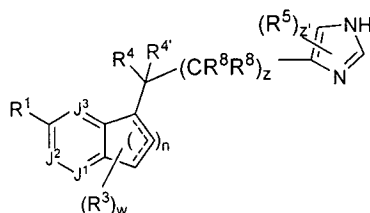
$X$  es H o halo;

$z$  es es un número entero de 0-5;

214

w es un número entero de 0-3;  
 z' es un número entero de 0-3; y  
 n es independientemente 1, 2 o 3,  
 o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente invención son los compuestos de Formula I que tienen la Fórmula estructural VII



Formula VII

donde:

J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup> y J<sup>3</sup> son independientemente -N- o -(CR<sup>2</sup>)-;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido y pirrolilo opcionalmente sustituido y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos puede estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

X es H o halo;

z es un número entero de 0-5;

w es 0, 1, 2, o 3; y

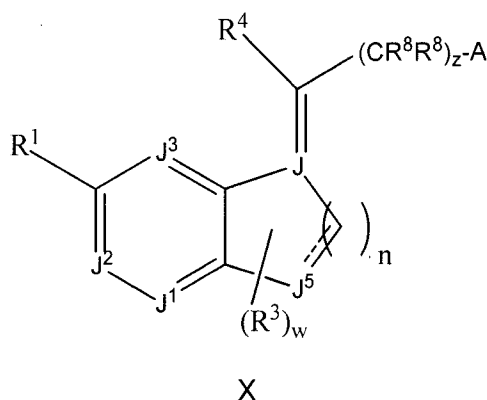
215

$z'$  es 0, 1, 2, o 3; y

$n$  es independientemente 1, 2, o 3,

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable

Otra realización de los compuestos de Fórmula I son los compuestos representados por la Fórmula estructural X



o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos y está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^5$  y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

$J^1$ ,  $J^2$ , y  $J^3$  son independientemente -N-, -N(O)-o -C( $R^2$ )-;

J es C;

$J^5$  es -C( $R^6$ )-, -N( $R^6$ )-, -O- o -S-, con la condición de que un enlace doble no esté presente entre  $J^5$  y un átomo de anillo adyacente cuando  $J^5$  es -O- o -S-;

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos

$R^1$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un  $R^{12}$ ;

2B

$R^2$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(R<sup>7</sup>)YR<sup>7'</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7'</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>7</sup>-, -C(=O)O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=NOR<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>-, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-, y -C(=S)NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>, con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R<sup>3</sup> pueden ser (=O);

$R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R<sup>5</sup>;

$R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O),

$R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y

2A

heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup> y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>;

R<sup>7</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R<sup>12</sup>;

R<sup>7'</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido uno o más veces con R<sup>12</sup>; o

a) cuando una variable es -NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7'</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos independientemente forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, -N(R<sup>9</sup>)- y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos R<sup>5</sup> seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos (=O), o

b) cuando una variable es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7'</sup> conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O,

N,  $-N(R^9)-$  y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 restos  $R^5$  independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ),

$R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)-OR^{10}$ , y  $-S(O)_p-OR^{10}$  y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ); y

$R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ );

$R^{11}$  es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11'})_2$ , y  $-S(O)_pR^{11'}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ );

$R^{11'}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

$R^{12}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)-OR^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$ ,  $-C(O)-N(R^{11})_2$ ,  $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$ ,  $-S(O)_2-N(R^{11})_2$  y  $-S(O)_pR^{11}$  y/o 1 o 2 grupos ( $=O$ ), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo,

219

cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está opcionalmente sustituido con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup> y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dicho alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con R<sup>11</sup>;

R<sup>14</sup> es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

con las siguientes condiciones:

(a) si J es N, entonces J<sup>5</sup> es -C(R<sup>6'</sup>)-;

(b) si J<sup>5</sup> es O, S o -N(R<sup>6'</sup>)-, entonces J es -C- o -C(R<sup>6'</sup>)-;

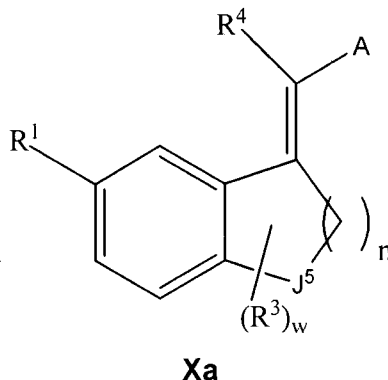
(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es -C- o -C(R<sup>6'</sup>)- y J<sup>5</sup> es -C(R<sup>6'</sup>)-, entonces R<sup>1</sup> no puede ser

cicloalquilo.

770

Una realización de los compuestos de Fórmula X son los compuestos representados por la Fórmula estructural Xa:



o sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables son aquellas definidas anteriormente para la Fórmula X.

Una realización adicional de los compuestos de Fórmula Xa o sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables donde:

A es imidazol;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino; -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces por alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi

n es 1 o 2;

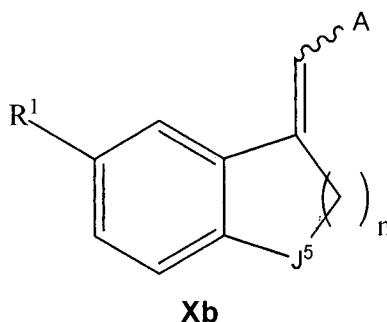
J⁵ es -CH₂-, -O-, o -S-,

221

w es 0 o 1; y

$R^3$  es independientemente H o alquilo.

Una realización adicional de los compuestos de Fórmula X son los compuestos representados por la Fórmula estructural Xb



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

$R^1$  es arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino, -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

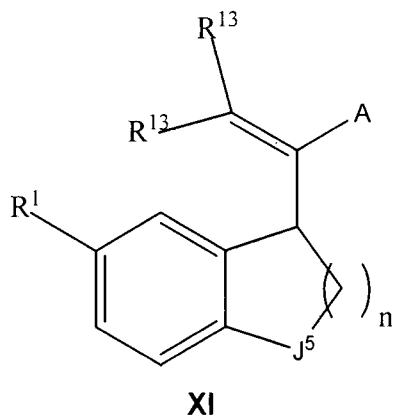
n es 1 o 2;

~~~~~ indica que A puede ser cis o trans con el anillo bicíclico; y

J^5 es $-CH_2-$, $-O-$, o $-S-$.

222

Una realización adicional de los compuestos de Fórmula X son compuestos representados por la Fórmula estructural XI



o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable donde

A es imidazol;

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos puede estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino; -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

n es 1 o 2; y

J⁵ es -(CH₂)-, -O-, o -S-.

Un grupo de compuestos es el que se muestra a continuación:

PATENTE

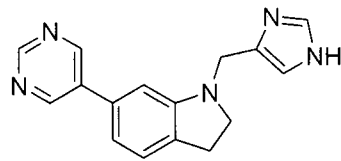
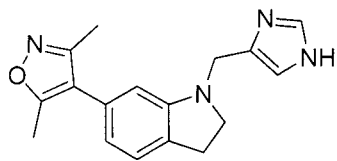
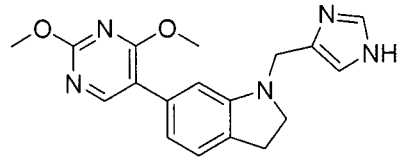
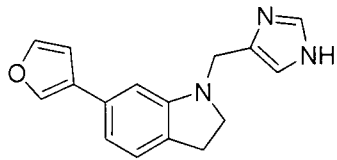
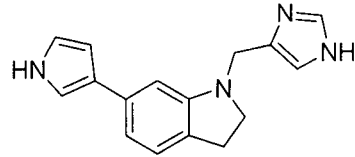
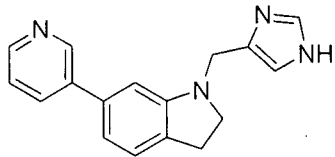
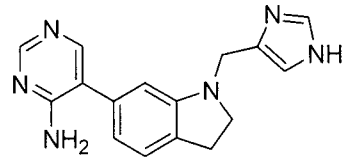
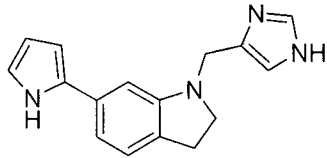
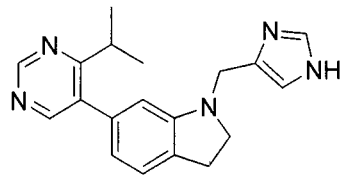
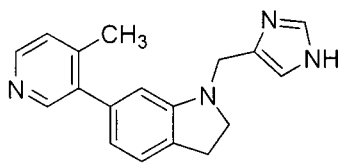
DE

INVENCIÓN

09-84449

2/2

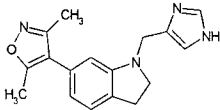
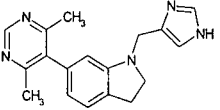
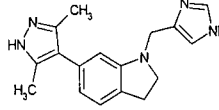
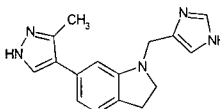
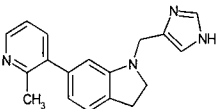
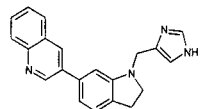
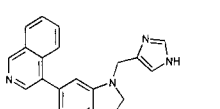
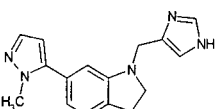
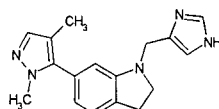
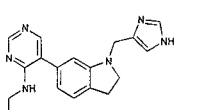
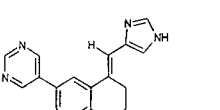
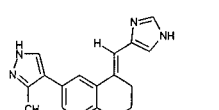
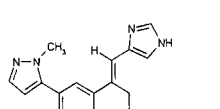
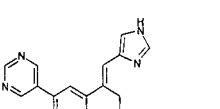
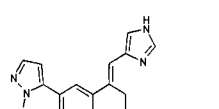
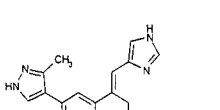
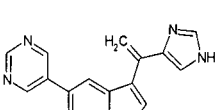
223



Un grupo especialmente preferido de compuestos de la invención es el que se muestra a continuación:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

224

| | | |
|---|---|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

Otra realización de la presente invención son los compuestos de Fórmula I en forma aislada y purificada.

Otra realización de la presente invención es un método para estimular selectivamente receptores adrenérgicos α_2C en una célula que lo necesita, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I

Tal como se usó anteriormente y a través de esta descripción, los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, se interpretarán con los significados siguientes:

225

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

"Congestión" se refiere a todos los tipos de congestión incluyendo todos los tipos de congestión, pero sin limitarlo a congestión asociada con rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, rinitis medicamentosa, sinusitis, rinosinusitis aguda o rinosinusitis crónica o cuando la congestión es causada por pólipos, o está asociada con un resfrío común.

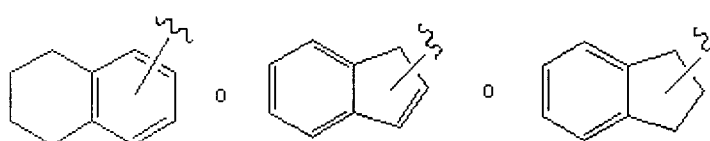
"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser de cadena recta o ramificada y que comprende aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, la cual puede ser recta o ramificada. El término "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un enlace triple de carbono a carbono y que puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2

726

hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, la cual puede ser recta o ramificada. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo apropiados incluyen etilo, propilo, 2-butilo y 3-metilbutilo. El término "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

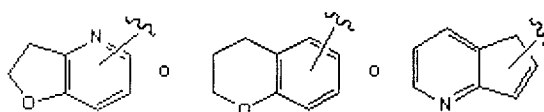
"Arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, en el cual por lo menos uno de los anillos multicíclicos es un anillo arilo, que comprende desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y que son tal como se definen aquí. Ejemplos no limitativos de grupos arilo apropiados incluyen fenilo y naftilo. Ejemplos no limitativos de sistemas de anillo multicíclicos de arilo incluyen:



"Heteroarilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, en el cual por lo menos uno de los anillos multicíclicos es aromático, que comprende aproximadamente 5 hasta aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el

anillo, en el cual uno o más de los átomos del anillo son un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se definen aquí. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen piridilo, piracinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piracinilo, piridacinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, 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-triacinilo, benzotiazolilo y similares.

Ejemplos no limitativos de sistemas de anillo multicíclicos de heteroarilo incluyen:



"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el cual el arilo y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo en el cual el alquilo y el arilo son tal como se han descrito previamente. Alquilarilos preferidos comprenden un

grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitativo de un grupo alquilarilo apropiado es toliilo. El enlace con el resto principal es a través del arilo.

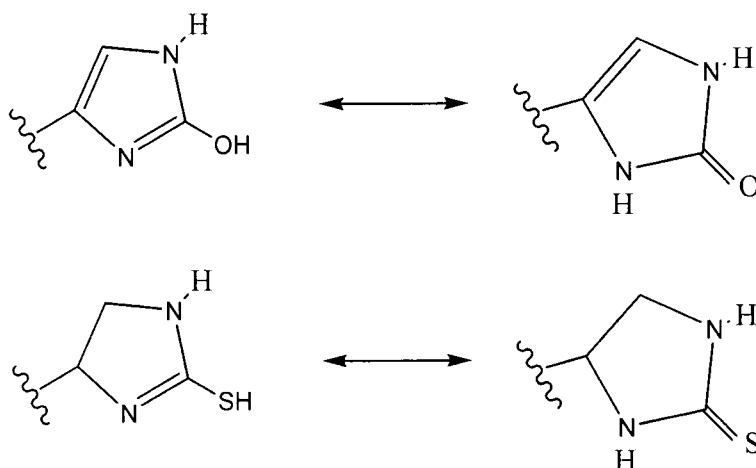
"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se han definido previamente. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos apropiados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Halógeno" y "Halo" significan fluor, cloro, bromo, o yodo. Se prefiere fluor, cloro o bromo, y los más preferidos son fluor y cloro.

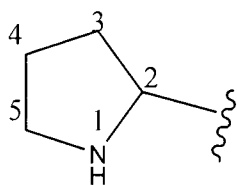
"Sustituyente del sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático el cual, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo puede ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N- alquilo-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los heterocicilos preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente están presentes como átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir, protegido, tal como, por ejemplo, un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; dichos restos protegidos se consideran también parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se definen aquí. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitativos de anillos heterociclilo monocíclicos incluyen, piperidilo, pirrolidinilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y similares.

Los compuestos de Fórmula I y sales, ésteres, solvatos y prodrogas de éstos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas dichas formas tautoméricas están contempladas aquí como parte de la presente invención. Ejemplos no limitativos de formas tautoméricas que son parte de esta invención son los siguientes:

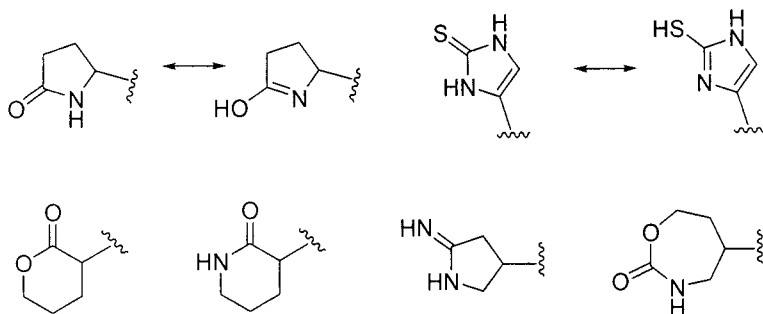


Cabe observar que en los sistemas que contienen heterociclilo saturado, de esta invención, no hay grupos hidroxilo, amino, o tiol en los átomos de carbono adyacentes a un átomo de N, O o S. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:

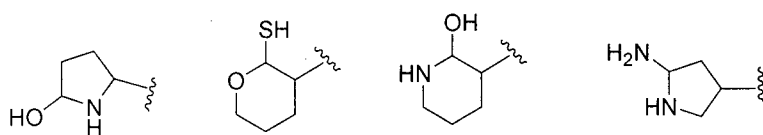


no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados con 2 y 5. Cabe observar también que esta definición no excluye las sustituciones (=O), (=S), o (=N), o sus formas tautoméricas en los átomos de C adyacentes a N, O u S. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo anterior, la sustitución (=O) en el carbono 5, o su tautómero imino éter está permitida.

Ejemplos no limitativos que ilustran la presente invención son los siguientes:



Los ejemplos no limitativos siguientes sirven para ilustrar radicales no contemplados por la presente invención:



"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinil-alquilo- en el cual el alquinilo y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los alquinil alquilos preferidos contienen un grupo alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquinil alquilo apropiados incluyen propargil metilo.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo- en el cual el heteroarilo y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen piridilmetilo, y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

"Heterociclilalquilo" o "heteroarilalquilo" significa un grupo heterociclil-alquilo en el cual el heterociclilo y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los heterociclilalquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos heterociclilalquilo incluyen

B2

piperidilmetilo, piperidiletilo, pirrolidilmetilo, morfolinilpropilo, piperacíniletilo, acindilmetilo, acetidiletilo, oxiranilpropilo y similares. El enlace con el resto principal es a través del grupo alquilo.

"Heterociclenilo" (o "heterocicloalquenilo") significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene por lo menos un enlace doble de carbono a carbono, o un enlace doble de carbono a nitrógeno. No hay átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillo. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, donde "sustituyente del sistema de anillo" es tal como se ha definido previamente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitativos de grupos aza heterociclenilo monocíclicos apropiados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, 2-oxazolinilo, 2-tiazolinilo, y similares. Ejemplos no limitativos de grupos oxa heterociclenilo incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofurano, fluordihidrofurano, y similares. Un ejemplo no limitativo de un grupo oxa heterociclenilo multicíclico apropiado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo.

233

Ejemplos no limitativos de anillos tiaheterociclenilo apropiados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

"Heterociclenilalquilo" significa un grupo heterociclenil- alquilo en el cual el heterociclenilo y el alquilo son tal como se han descrito previamente.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo- en el cual alquilo es tal como se ha definido previamente. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo de ácido orgánico en el cual el -OH del grupo carboxilo es reemplazado con cualquier otro sustituyente. Ejemplos no limitativos apropiados incluyen grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, heterociclilo-C(O)-, y heteroarilo-C(O)- donde los varios grupos son tal como los descritos previamente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo y propanoilo. "Aroilo" significa un grupo aril-C(O)- en el cual el grupo arilo es tal como se ha descrito previamente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Ejemplos no limitativos de grupos apropiados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

"Alcoxi" significa un grupo alquilo-O- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxi incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Aralquiloxi" o "arilalquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el cual el grupo aralquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de

grupos aralquiloxi incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Heteroarilalcoxi" significa un grupo heteroarilalquil-O- en el cual el grupo heteroarilalquilo es tal como se ha descrito previamente.

"Heterociclilalcoxi" significa un grupo heterocicliloalquil-O en el cual el grupo heterociclilalquilo es tal como se ha descrito previamente.

"Heterociclenilalcoxi" significa un grupo heterociclenilalquil-O en el cual el grupo heterociclenilalquilo es tal como se ha descrito previamente.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alquiltio incluyen metiltio y etiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

"Ariltio" significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos ariltio incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el cual el grupo aralquilo es tal como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio apropiado es benciltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

"Ariloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxycarbonilo incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

"Aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Ejemplos no limitativos de un grupo aralcoxycarbonilo es benciloxycarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)-. Son grupos preferidos aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

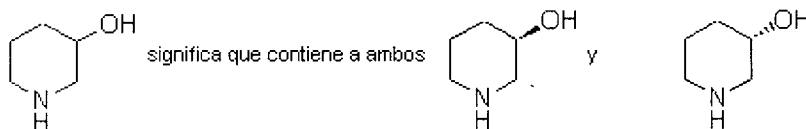
"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado son reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de no exceder la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Únicamente se permiten combinaciones de sustituyentes y/ o variables, si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Mediante "compuesto estable" o estructura estable" se hace referencia a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir a la aislación hasta un grado útil de pureza desde su mezcla de reacción, y puede ser formulado como un agente terapéutico eficaz.

Cabe observar que los carbonos de la fórmula I pueden ser reemplazados con 1-3 átomos de silicio, con la condición de satisfacer todos los requisitos de la valencia.

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

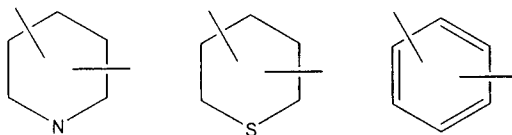
La línea recta — como enlace, indica generalmente una mezcla de, o de cualquiera de, los posibles isómeros, ejemplos no limitativos, incluyen estereoquímica que contiene (R)- y (S)-. Por ejemplo,



236

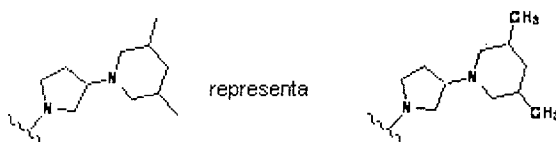
Una línea de puntos (-----) representa un enlace opcional.

Las líneas trazadas en el sistema de anillo, tales como por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos sustituibles en el anillo, ejemplos no limitativos incluyen átomos de carbono, nitrógeno y azufre en el anillo.

Tal como es bien conocido en la materia, un enlace trazado desde un átomo particular donde no se describe ningún resto en el extremo terminal del enlace, indica un enlace de un grupo metilo a través de ese enlace al átomo, a menos que se manifieste lo contrario. Por ejemplo:



Cabe observar que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas que se dan aquí, se considera que tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", significa que el grupo está en forma modificada para excluir reacciones secundarias indeseables en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos protectores apropiados serán reconocidos por los expertos en la materia, así como también por la referencia a libros de texto convencionales, tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Cuando cualquier variable, (por ejemplo arilo, heterociclo, R^2 , etc.) ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula, su definición cada vez que ocurre, es independiente de su definición cada vez que vuelve a ocurrir.

A menos que se defina lo contrario, todas las definiciones para las variables siguen la convención de que el grupo a la derecha forma el punto de unión a la molécula; es decir, si una definición es arilaquilo, esto significa que el resto alquilo de la definición está unido a la molécula.

Además, todas las variables divalentes están unidas desde izquierda a derecha. Por ejemplo cuando R^2 es $-(CH_2)_qN(R^7)YR^7$, e Y es $-C(=O)NR^7$, entonces R^1 forma el grupo $-(CH_2)_qN(R^7)-C(=O)N(R^7)-R^7$.

Tal como se usa aquí, el término "composición" se da para abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las prodrogas y solvatos de los compuestos de la invención se contemplan también aquí. El término "prodroga", tal como se emplea aquí, denota un compuesto que es un precursor de una droga que, por administración a un sujeto, es sometido a conversión química por procesos metabólicos o químicos para proporcionar un compuesto de fórmula I y una sal y/o solvato de éste. Una discusión de prodrogas se provee en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, incorporándose ambas aquí como referencia.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto, contiene un grupo funcional de

ácido carboxílico, una prodroga puede comprender 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 tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi) -etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxi carboniloxi metilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi) etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi) etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil) aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidil 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino C_1-C_2 -alquilo C_2-C_3 (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo C_1-C_2 , N,N-di alquilcarbamoilo - C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 y piperidino-, pirrolidino- o morfolino alquilo C_2-C_3 , y similares.

De manera similar, si un compuesto de Fórmula I contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse una prodroga por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloxi metilo C_1-C_6 , 1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, alcoxi carboniloximetilo C_1-C_6 , N-alcoxi carbonilaminometilo C_1-C_6 , succinoilo, alcanilo C_1-C_6 , α -amino alcanilo C_1-C_4 , aril acilo y α -aminoacilo, o α -aminoacilo- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo está seleccionado independientemente entre los L-amino ácidos, que ocurren en forma natural, - $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O \text{ alquilo } C_1-C_6)_2$ o glicosilo (el radical resultante de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de Fórmula I incorpora un grupo -NH-funcional, tal como en una amina primaria y secundaria o en un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como un anillo imidazol o piperacina, puede formarse una prodroga mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como

239

por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o un α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ donde Y¹ es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo, -C(OY²)Y³ donde Y² es alquilo C₁-C₄ e Y³ es alquilo C₁-C₆, carboxi alquilo C₁-C₆, amino alquilo C₁-C₆, o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo C₁-C₆, -C(Y⁴)Y⁵ donde Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino C₁-C₆ morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada, así como también en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física involucra grados variados de enlace iónico y covalente, incluyendo adhesión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá ser aislado. Por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas solventes en el retículo cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto a los solvatos en fase de solución como a los solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos ilustrativos incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en el cual la molécula solvente es H₂O.

Uno o más compuestos de la invención puede convertirse opcionalmente a un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifungal en acetato de etilo, así como también en agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares han sido descritos por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un procedimiento no limitativo, típico, involucra disolver el 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 un régimen suficiente para formar cristales que son luego aislados por métodos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopia por I. R., muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los conjugados metabólicos tales como glucuronidas y sulfatos que pueden someterse a conversión reversible a los compuestos de Fórmula I están contemplados en la presente invención

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" tiene el significado una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención, que es eficaz para producir el efecto terapéutico, mejorador inhibidor o preventivo deseado.

Los términos "purificado", "en forma purificada " o "en forma aislada y purificada", tal como se usan aquí, para un compuesto, se refieren al estado físico de dicho compuesto después de haber sido aislado de un procedimiento de síntesis (por ejemplo de una mezcla de reacción), o una fuente natural o combinación de éstos. Por lo tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haber sido obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos aquí o bien conocidos por un experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con una pureza suficiente para que sea caracterizable por técnicas analíticas convencionales descritas aquí o bien conocidas por un experto en la materia.

"Cápsula" tiene el significado de un recipiente especial o un receptáculo de metil celulosa, de alcoholes de polivinilo, o gelatinas desnaturalizadas o almidón, destinado a contener composiciones que comprenden ingredientes activos. Las

cápsulas de cáscara dura están típicamente hechas con mezclas de gelatinas de hueso y piel de cerdo de un gel de resistencia relativamente alta. La cápsula misma puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes, plastificantes y preservadores.

"Tableta" tiene el significado de una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes apropiados. La tableta puede prepararse por compresión de mezclas o granulados obtenidos por granulación en húmedo, granulación en seco o por compactación.

"Geles orales" se refiere a los ingredientes activos dispersados o solubilizados en una matriz hidrofílica semi-sólida.

"Polvos para reconstitución" se refiere a mezclas en polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes apropiados que pueden suspenderse en agua o jugos.

"Diluyente" se refiere a sustancias que usualmente constituyen el resto principal de la composición o forma de dosificación. Diluyentes apropiados incluyen azúcares tales como lactosa, sucrosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede estar en un rango de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90% en peso de la composición total, preferiblemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 75%, más preferiblemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 60% en peso, aún más preferiblemente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 60%.

"Desintegrantes" se refiere a materiales agregados a la composición para ayudar a separar (desintegrar) y liberar los medicamentos. Desintegrantes apropiados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría"

tales como almidón de carboximetilo de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como de semilla de algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede estar en un rango de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15% en peso de la composición, más preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10% en peso.

"Aglutinantes" se refiere a sustancias que se adhieren o "pegan" polvos entre sí, y los convierten en cohesivos formando gránulos, los cuales sirven como "adhesivos" en la fórmula ción. Los aglutinantes agregan resistencia cohesiva ya disponible en el diluyente o agente dador de volumen. Aglutinantes apropiados incluyen azúcares tales como sucrosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como goma acacia, gelatina tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboxi metilcelulosa de sodio e hidroxil propil metilcelulosas; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de magnesio aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede estar en un rango de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20% en peso de la composición, más preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10% en peso, aún más preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6% en peso.

"Lubricante" tiene el significado de una sustancia agregada a la forma de dosificación para permitir que la tableta, gránulos etc. después de haber sido comprimidos, se liberen desde el molde o matriz, por reducción, por fricción o

desgaste. Entre los lubricantes apropiados se incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilen glicoles y d'l-leucina. Los lubricantes se agregan usualmente en la última etapa antes de la compresión, debido a que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre los mismos y las partes de la prensa- tabletas. La cantidad de lubricante en la composición puede estar en un rango de desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2%, más preferiblemente desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 1,5% en peso.

“Deslizantes” se refiere a materiales que evitan el aterronamiento y mejoran las características de fluidez de las granulaciones, de manea que el flujo sea liso y uniforme. Deslizantes apropiados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de deslizante en la composición está en un rango de desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición total, preferiblemente desde 0,5 hasta aproximadamente 2% en peso.

“Agentes colorantes” se refiere a excipientes que proveen coloración para la composición o forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de calidad comestible y colorantes de calidad comestible adsorbidos sobre un adsorbente apropiado tales como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1%.

“Biodisponibilidad” se refiere al régimen y grado hasta el cual el ingrediente farmacológico activo o resto terapéutico es absorbido dentro de la circulación sistémica desde una forma de dosificación administrada, en comparación con un

modelo o control. Se conocen métodos convencionales para preparar tabletas. Dichos métodos incluyen métodos secos tales como los de compresión directa y compresión de granulación producida por compactación, o métodos húmedos u otros procedimientos especiales. Los métodos convencionales para preparar otras formas para administración, tales como por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares son asimismo bien conocidos.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales, que están también dentro del alcance de esta invención. La referencia que se hace aquí a un compuesto de las fórmulas Ia y Ib interpreta como incluyendo referencia a las sales de éstos, a menos que se indique lo contrario. El termino "sal(es)", tal como se emplea aquí denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene a ambos, un resto básico, tal como, pero sin limitarlo a una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como pero sin limitarlo a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se usa aquí. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables) aunque otras sales son también útiles. Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden formarse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmulas Ia y Ib con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos,

toluensulfonatos (conocidos también como tosilatos,) y similares. Adicionalmente, ácidos que son considerados generalmente apropiados par la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos, han sido estudiados por ejemplo, por S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio de la red). Estas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (Por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicitclohexilaminas, t-butil aminas, y sale con amino ácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos básicos que contienen nitrógeno puede ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros) de decilo, laurilo, y estearilo, haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas dichas sales ácidas y sales básicas se consideran sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas dichas sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos y prodrogas de los compuestos así como también las sales y solvatos de los prodrogas), tal como aquellos que pueden existir debido a

carbonos o sulfuros asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, están contemplados dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, ambas formas, la forma cis y la forma trans, así como también mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R tal como ha sido definida por Recomendaciones IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato" "prodroga" y similares, puede aplicarse igualmente a la sal, solvato y prodroga de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencia físico- químicas, por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionadas. Pueden separarse enantiómeros por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar viral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos de las Fórmulas Ia y Ib pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna HPLC.

247

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula I, y de las sales, solvatos y prodrogas de los compuestos de Fórmula I, se desea incluirlos en la presente invención.

La presente invención abarca también compuestos rotulados isotópicamente de la presente invención, los cuales son idénticos a los que se mencionan aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{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 Fórmula I rotulados isotópicamente (por ejemplo, aquellos rotulados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de compuestos y/ o distribución de tejido de sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y por consiguiente, pueden ser preferibles en ciertas circunstancias. Los compuestos rotulados isotópicamente de Fórmula I pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/ o en los Ejemplos que se dan a continuación, sustituyendo un reactivo rotulado isotópicamente apropiado, con un reactivo no rotulado isotópicamente.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades

248

farmacológicas; en particular, los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles como agonistas de adrenoreceptores α_2C .

Una dosis preferida es de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal por día, del compuesto de Fórmulas Ia y Ib. Una dosis especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto.

Los compuestos de esta invención, pueden ser útiles en combinación (administrados conjuntamente o consecutivamente) con uno o más agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, glucoesteroides, inhibidores de PDE-4, agentes anti-muscarínicos, cromolin sodio, antagonistas del receptor H_1 , agonistas de 5-HT₁, NSAIDs, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, agonistas del receptor angiotensina II, bloqueadores β , agonistas β (incluyendo acción prolongada y corta), antagonistas de leucotrieno, diuréticos, antagonistas de aldosterona, agentes ionotrópicos, péptidos natriuréticos, agentes analgésicos/controladores de dolor, agentes anti-ansiolíticos, agentes anti-migraña y agentes terapéuticos apropiados para tratar afecciones cardíacas, trastornos psicóticos y glaucoma. Esteroides apropiados incluyen prednisolona, fluticasona (incluyendo todos los ésteres tales como ésteres de propionato o furoato), triamcinolona, beclometasona, mometasona (incluyendo cualquier forma de éster tal como furoato de mometasona), budasamina, ciclesonida betametasona, dexametasona, prednisona, flunisolida y cortisona.

Inhibidores de PDE-4 apropiados incluyen roflumilast, teofilina, rolipram, piclamilast, cilomilast y CDP-840.

Agentes anti muscarínicos apropiados incluyen bromuro de ipratropio y bromuro de tiatropio.

249

Antagonistas de H₁ apropiados incluyen astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclicina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratidina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizeina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifen, loratidina, levocabastina, meclizina, fexofenadina, hidroxicina, cetotifen, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitacina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelennamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

Agentes anti- inflamatorios apropiados incluyen aspirina, diclofenac, diflunisal, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, nabumetona , naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, y tolmetina.

Antagonistas de aldosterona apropiados incluyen espironolactona.

Agentes ionotrópicos apropiados incluyen digitalis.

Agonistas apropiados del receptor de angiotensina II incluyen irbesartan y losartan.

Diuréticos apropiados incluyen espironolactona, meticlotiazida, bumetanida, torsemida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, triamtereno, ácido etacrínico meticlotiazida, hidroclorotiazida, benztiiazida, hidroclorotiazida, quinetazona, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida, indapamida, hidroclorotiazida, triamtereno, triclormetiazida, hidroclorotiazida, HCl de amilorida, HCl de amilorida, metolazona, triclormethiazide, bendroflumetiazida, hidrochlorotiazida, politiazida, hidroflumetiazida, clortalidona, y metolazona.

Agentes analgésicos/ controladores del dolor apropiados, incluyen Celecoxib, amitriptilina, ibuprofeno, naproxeno, gabapentina, tramadol, rofecoxib, HCl de oxicodona, HCl de acetaminofenoxicodona, carbamazepina, amitriptilina, diclofenac, diclofenac, etodolac, fenoprofeno calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno,

indometacina, cetoprofeno, cetrolac trometamina, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina sodio, valdecoxib, diclofenac/misoprostol, oxicontina, vicodina, darvocet, percocet, sulfato de morfina, dilaudid, estadol, estadol NS, acetaminofeno con codeína, acetaminofeno con codeína #4, parches Lidoderm®, ziconotida, duloxetina, roboxetina, gabapentina y pregabalina.

Bloqueadores β apropiados incluyen acebutolol, atenolol, atenolol/clortalidona, betaxolol, fumarato de bisoprolol, bisoprolol/HCTZ, labetolol, tartrato de metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, propranolol/HCTZ, sotalol, y timolol.

Agonistas β apropiados incluyen dobutamina, ritodrina, salbutamol, levalbuterol, metaproterolol, formoterol, fenoterol, bambuterol, brocaterol, clenbuterol, terbutalina, tulobuterol, epinefrina, isoprenalina, y hexoprenalina.

Antagonistas de leucotrieno apropiados incluyen levamisol.

Agentes anti- migraña apropiados incluyen succinato de rovatriptano, HCl de naratriptano, benzoato de rizatriptano, succinato de sumatriptano, zolmitriptano, malato de almotriptano, maleato de etisergida, mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, tartrato de ergotamina/cafeína, Fioricet®, Fiorinal®, Depakene®, y Depakote®.

Agentes anti- ansiolíticos y anti- depresivos incluyen HCl de amitriptilina, HCl de bupropion, bromhidrato de citalopram, HCl de clomipramina, desipramina, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, HCl de maprotilina, mirtazapina, HCl de nefazodona, nortriptilina, HCl de paroxetina, HCl de protriptilina, HCl de sertralina, doxepina, y maleato de trimipramina.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina apropiados incluyen Captopril, enalapril, enalapril/HCTZ, lisinopril, lisinopril/HCTZ, y Aceon®.

251

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden ser confirmadas por una variedad de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que se describen a continuación han sido llevados a cabo con compuestos de acuerdo con la invención y sus sales.

Esta invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los portadores inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, as, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en la materia, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse tabletas, polvos, sellos y cápsulas como formas de administración oral apropiadas. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de manufactura para varias composiciones pueden hallarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, pueden mencionarse agua o soluciones de agua y propilen glicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacantes para soluciones, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones de forma líquida pueden incluir también soluciones o suspensiones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación incluyen soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un

252

portador farmacéuticamente aceptable, tal como gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a ser convertidas, poco tiempo antes de su uso, a preparaciones en forma líquida para administración oral o bien parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden ser también liberables transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o reservorio que son convencionales en la materia, para este propósito.

Los compuestos de esta invención pueden ser liberados subcutáneamente.

Preferiblemente los compuestos se administran por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en forma de una forma de dosificación unitaria. De tal forma, la preparación puede subdividirse en dosis unitarias del tamaño conveniente que contienen las cantidades apropiadas de componente activo, por ejemplo una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variar o ajustarse desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación para una situación particular está dentro de la

283

experiencia en la materia. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si es necesario.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, se regulará de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, estado y peso del paciente, así como también la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diario típico recomendado para administración oral puede estar en un rango de desde aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente 1 mg/día a 200 mg/día, en dos o más dosis divididas.

Otro aspecto de esta invención es un equipo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto y un portador vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto más de esta invención es un equipo que comprende por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de dicho compuesto y una cantidad de por lo menos un agente terapéutico enumerado previamente, donde las cantidades de dos o más ingredientes dan como resultado el efecto terapéutico deseado.

En general, los compuestos de la invención puede producirse mediante una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la materia y por procedimientos análogos conocidos. La invención que se describe aquí se ejemplifica mediante las preparaciones y ejemplos siguientes que no deberían considerarse limitativas del alcance de la descripción. Vías alternativas mecanicistas y estructuras análogas resultarán aparentes para los expertos en la materia. El practicante, no se limita a esos métodos

Un experto en la materia reconocerá que una vía será optimizada dependiendo de la elección de los sustituyentes acompañantes. Adicionalmente,

254

un experto en la materia reconocerá que el orden de etapas debe ser controlado para evitar incompatibilidad del grupo funcional.

Los compuestos preparados pueden ser analizados para determinar su composición y pureza, así como también caracterizados por técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectroscopia de masa, y espectrografía IR.

Un experto en la materia reconocerá que los reactivos y solventes realmente usados, pueden seleccionarse entre arios reactivos y solventes bien conocidos en la materia como equivalentes eficaces. Por consiguiente, cuando se menciona un solvente o reactivo específico, se indica que es un ejemplo ilustrativo de las condiciones deseables para ese esquema de reacción particular y en las preparaciones y ejemplos descritos a continuación.

Cuando se presentan datos de RMN, se obtuvo la espectrografía ^1H en cualquiera de un Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian Mercury VX-400 (400MHz), o Bruker-Biospin AV-500 (500MHz), y se informaron como ppm con el número de protones y las multiplicidades indicadas entre paréntesis. Los datos que se presentan de LC/MS, son el resultado de los análisis que se efectuaron usando un espectrógrafo de masa de Applied Biosystems API-100 y una columna C18, 10-95% $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (con 0,05% TFA) gradiente. Se da el ion parental observado.

Los siguientes solventes y reactivos pueden citarse mediante sus abreviaturas entre paréntesis.

Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; Ph = fenilo y Ac = acetilo

μl = microlitros

AcOEt o EtOAc = acetato de etilo

AcOH o HOAc = ácido acético

ACN = acetonitrilo

255

atm = atmósfera

9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonano

Bn = bencilo

Boc o BOC = ter-butoxicarbonilo

DBU = 1,8-diaza-7-bicyclo[5.4.0]undeceno

DCM o CH_2Cl_2 : diclorometano

DMF = dimetilformamida

DMS = sulfuro de dimetilo

DMSO = sulfóxido de dimetilo

dppf = 1,2'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

g = gramos

h = hora

LAH = hidruro de litio aluminio

LCMS = espectrometría de masa de cromatografía líquida

min = minuto

mg = miligramos

mL = mililitros

mmol = milimoles

MeOH: metanol

MS = espectrometría de masa

NMR = espectroscopia de resonancia magnética nuclear

RT o rt = temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

TEA o Et_3N = trietilamina

TFA = ácido trifluoracético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa delgada

TMS = trimetilsililo

TosMIC = isocianuro de tosil metilo

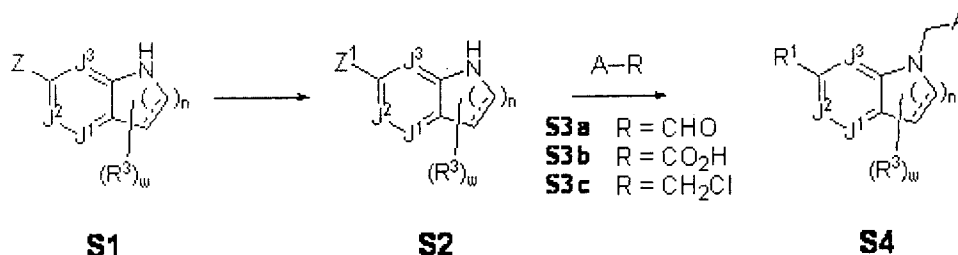
EJEMPLOS

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a través de la realización general resumida en los esquemas siguientes. Estos esquemas se proveen para ilustrar la presente invención. El grupo A se define en estos esquemas de acuerdo con la definición en la invención; es decir, como un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros sustituido opcionalmente, que contiene 1-3 heteroátomos. La descripción de A como imidazol no sustituido no debe considerarse de ninguna manera una limitación del alcance de la invención.

El esquema 1 muestra una realización en la cual **S1** (Z = halógeno o alcohol activado) se convierte a **S2** (Z¹ = arilo o heteroarilo sustituido) a través de un procedimiento catalizado por metal o facilitado por metal (tal como acoplamiento de Stille, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Negishi o reacción de sustitución nucleofílica), con su par arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido. El compuesto **S2** se hace reaccionar luego con un compuesto electrofílico **S3**. En varias realizaciones, R es un carboxaldehído (que conduce al acoplamiento por aminación reductiva) o cloruro de metileno (que conduce al acoplamiento por alquilación). En el caso en el cual R es un ácido carboxílico (**S3b**), el producto de amida resultante puede ser subsiguientemente reducido a **S4**. Ejemplos de procedimientos empleados en la síntesis de varios fragmentos **S2** y **S4** se describen en los ejemplos siguientes.

257

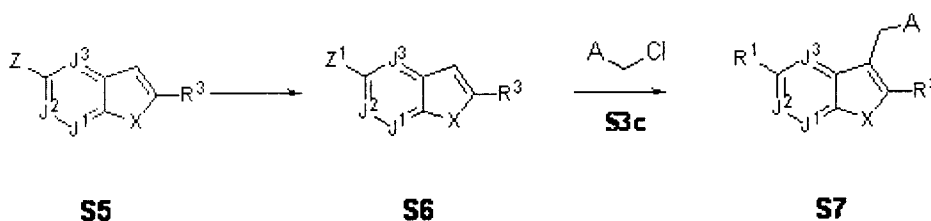
ESQUEMA 1:



donde A = grupo heteroarilo (por ejemplo imidazol), heterociclilo o heterociclenilo
opcionalmente sustituido (por ejemplo R⁵ o un grupo protector),

De acuerdo con otra realización, el compuesto **S6** (Z¹ = arilo o heteroarilo sustituido; X = N, O, o se prepara por un procedimiento catalizado por metal o facilitado por metal, tal como uno de los enumerados anteriormente, entre **S5** (Z = halógeno o alcohol activado) y un par arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido. El compuesto **S3c**, opcionalmente protegido con R' = BOC, tritilo, Bn, -SO₂NMe₂ u otro grupo apropiado, se hace reaccionar luego con **S6**, bajo condiciones básicas cuando X = N y bajo condiciones ácidas Lewis cuando X = O o S), para proporcionar **S7**.

ESQUEMA 2:



donde A = grupo heteroarilo (por ejemplo imidazol), heterociclilo o heterociclenilo
opcionalmente sustituido (por ejemplo R⁵ o un grupo protector),

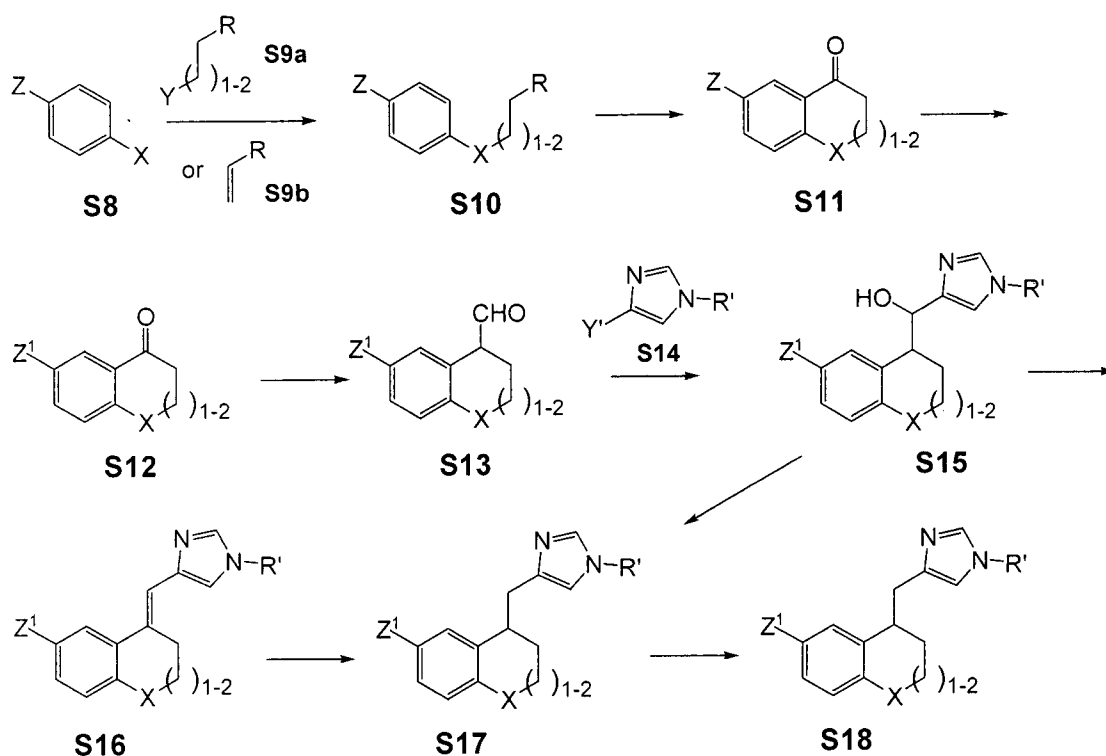
De acuerdo con otra realización (Esquema 3), un 4-fenol o 4-tiofenol apropiadamente sustituido (**S8**, X = O o S, Z = halógeno o alcohol protegido) se hace reaccionar con **S9a** o **S9b** donde Y es un grupo saliente apropiado (tal como Cl, Br, I, o alcohol activado) y R es un nitrilo (-CN) o éster (-CO₂R'). La ciclación

258

subsiguiente de **S10** ocurre bajo condiciones ácidas o de ácido Lewis. La cetona resultante **S11** se acopla con un par arilo o heteroarilo a través de un procedimiento catalizado por metal o facilitado por metal, tal como arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido a través de acoplamiento de Stille, acoplamiento de Suzuki, o acoplamiento de para proporcionar **S12**. La homologación al aldehído **S13** se lleva a cabo por medio de una de entre numerosas metodologías, incluyendo una secuencia de Wittig/ hidrólisis, Horner-Emmons/ hidrólisis o realizaciones relacionadas (ver Síntesis, 1979, 633-664). El compuesto **S14** (Y = Br, I, u otro grupo apropiado; R' = BOC, tritilo, Bn, -SO₂NMe₂ u otro grupo apropiado) pueden activarse a través de un procedimiento de Grignard u otro procedimiento facilitado por metal, y se hace reaccionar con **S13**. Esta etapa es seguida de una eliminación para proveer alqueno **S16**, el cual se reduce luego a la anilina **S17** por hidrogenación u otro método apropiado. La desprotección final con un método apropiado para el grupo R' provee **S18**. Alternativamente, el compuesto **S15** se convierte directamente a **S17** por desoxigenación (Por ejemplo, tratamiento con Et₃SiH/TFA, NaI/Me₂SiCl₂ u otro método apropiado).

ESQUEMA 3

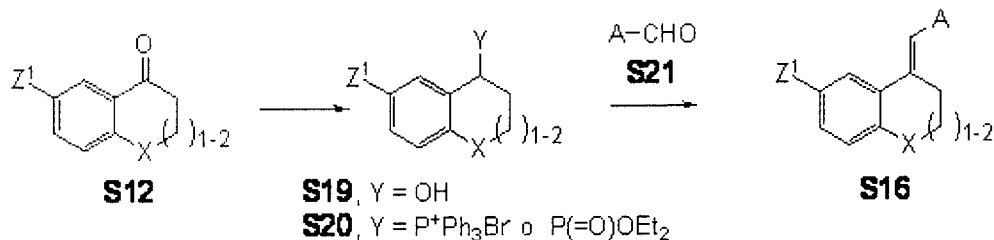
259



De acuerdo con otra realización, el compuesto biarilo **S12** se convierte al compuesto **S16** mediante una vía de síntesis alternativa tal como se detalla en el Esquema 4. El compuesto **S12** se hace reaccionar con el alcohol **S19** mediante un método conocido tal como tratamiento con LiAlH_4 , borano, NaBH_4 , o similares. Este alcohol es luego activado y desplazado con un reactivo apropiado, tal como PPh_3HBr o $\text{P}(\text{OEt})_3$, para proveer un intermediario de tipo Wittig o Horner-Emmons **S20**. El tratamiento subsiguiente con una base apropiada y un imidazol aldehído protegido **S21** bajo condiciones convencionales Wittig o Horner-Emmons provee **S16**, el cual puede ser adicionalmente modificado tal como se detalló previamente.

ESQUEMA 4

266

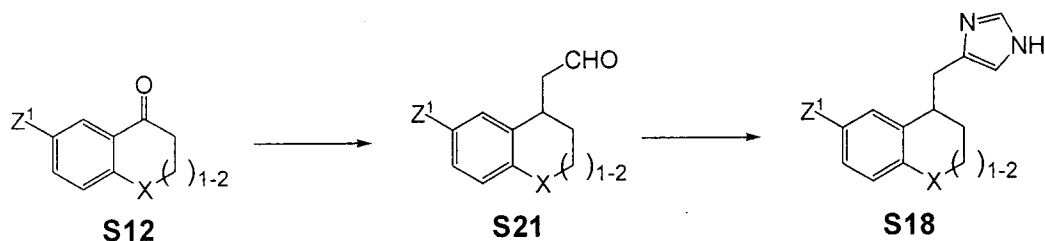


donde A = grupo heteroarilo (por ejemplo imidazol), heterociclilo o heterociclenilo
opcionalmente sustituido (por ejemplo R⁵ o un grupo protector),

De acuerdo con otra realización, el compuesto biarilo **S12** se convierte al compuesto **S18** tal como se detalla en el Esquema 5. El compuesto **S12** se somete a homologación de dos carbonos para proporcionar **S21** mediante uno de una cantidad de métodos conocidos (ver Síntesis, 1979, 633-664, y patente norteamericana 6,841,684). Estos métodos incluyen la secuencia de Wittig o Horner-Emmons (con una base apropiada y un reactivo tal como 2,2-dietoxi etil fosfonato de dietilo o bromuro de (1,3-dioxolan-2-ilmetil) trifenetilfosfonio) seguido de hidrogenación (con un catalizador tal como Pd/C in H₂) e hidrólisis. Un método alternativo es la secuencia de Wittig o Horner-Emmons (con una base apropiada y un reactivo tal como fosfona acetato de trimetilo o bromuro de (metoxi carbonilmetil) trifetil fosfonio) seguido de hidrogenación (con un catalizador tal como Pd/C en H₂) y transformación (reducción o reducción/oxidación) al aldehído correspondiente **S21**. Otros métodos alternativos incluyen también Wittig (con bromuro de metil trifetil fosfonio) y protocolos de hidrobtoración (con 9-BBN y CO). El compuesto **S21** se convierte luego a **S18** mediante la secuencia de TosMIC/NaCN y luego NH₃/MeOH.

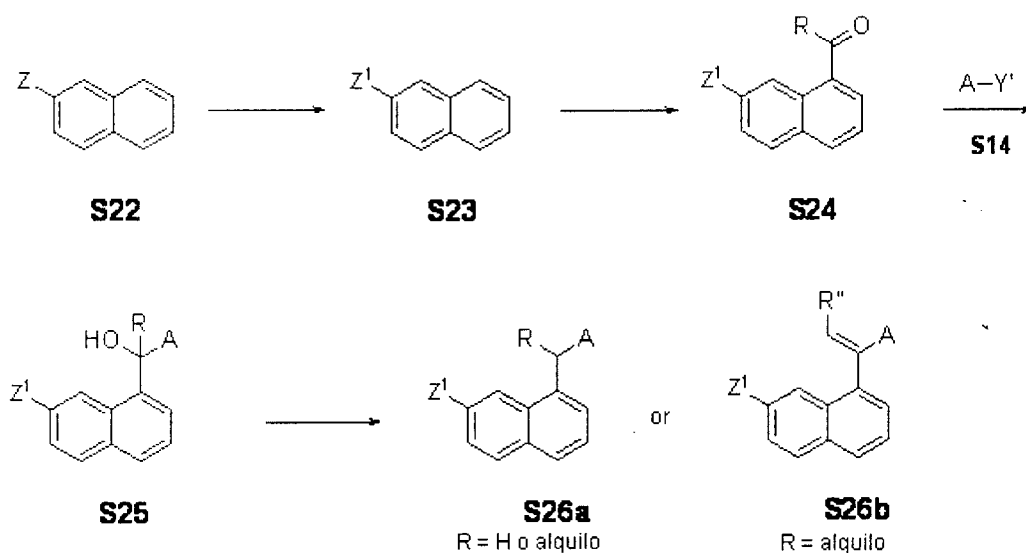
ESQUEMA 5

261



De acuerdo con otra realización, (Esquema 6), un naftaleno apropiadamente sustituido (**S22**, Z = halógeno o alcohol activado) se acopla con un par arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido a través de un procedimiento catalizado por metal o facilitado por metal (tal como acoplamiento de Stille, acoplamiento de Suzuki o acoplamiento de Negishi. El compuesto resultante, **S23**, es acilado as través de Friedel-Crafts u otra metodología relacionada para proveer **S24**. Luego se hace reaccionar un compuesto **S14** apropiadamente protegido (Y' = Br, I, u otro grupo apropiado) con **S24** a través de un Grignard o por adición facilitada por un metal relacionado. El alcohol se remueve luego por desoxigenación (con condiciones tales como $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$ o $\text{NaI/Me}_2\text{SiCl}_2$) o se elimina (para formar una olefina cuando R = alquilo).

ESQUEMA 6



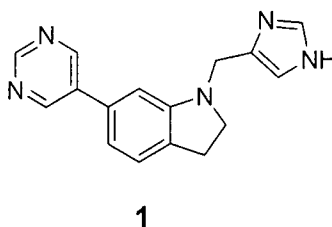
donde A = grupo heteroarilo (por ejemplo imidazol), heterociclilo o heterociclenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo R^5 o un grupo protector),

262

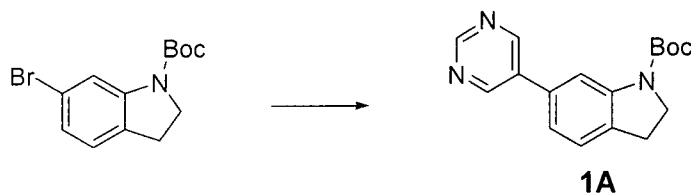
Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos descritos, son o bien obtenibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, USA) y Acros Organics Co. (New Jersey, USA) o fueron preparados por medio de métodos descritos en la literatura, conocida por los expertos en la materia.

Los compuestos de Fórmulas **S4**, **S7**, **S16**, **S18** y **S26** pueden prepararse mediante los métodos generales descritos previamente. Se prepararon compuestos ejemplares, tal como se describe en los ejemplos siguientes o a partir de materiales de partida conocidos en la materia. Estos ejemplos se proveen para ilustrar adicionalmente la presente invención. Se dan con propósitos ilustrativos solamente; el alcance de la invención no debe considerarse limitado de ninguna manera por los mismos.

EJEMPLO PREPARATIVO 1



Etapas 1

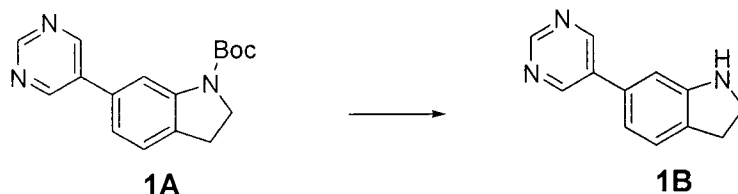


Una mezcla de N-Boc-6-bromoindolina (0.5 g, 1.68 mmol), ácido pirimidin-borónico (0.249 g, 2.01 mmol), Na_2CO_3 (0.355 g, 3.35 mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.194 g, 0.17 mmol) en DMF- H_2O (1:1, 10 mL) se calentó a 90 °C durante 4h en un tubo sellado de 15 mL. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con

263

DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía (0-10% de (9:1 MeOH/ NH_3) en CH_2Cl_2) proporcionó **1A** (346 mg).

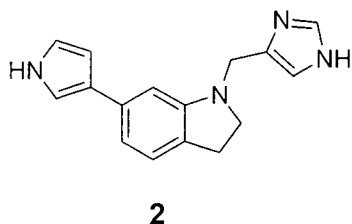
Etapas 2-3



Una solución de **1A** (0.346g, 1.2 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (1 mL) y se agitó durante 3h. La reacción se apagó luego con NH_4OH acuoso al 25% y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar **1B** (250 mg).

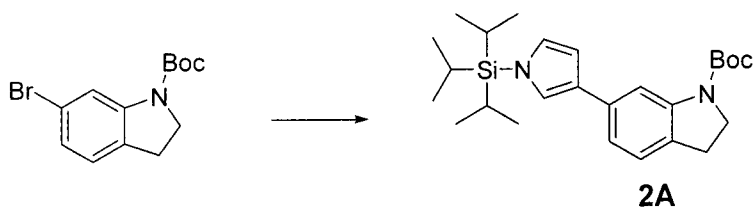
Una mezcla de **1B** (241 mg, 1.2 mmol) y 4-imidazolcarboxaldehído (141 mg, 1.5 mmol) en DCM (5 mL) se trató con HOAc (3 gotas). La mezcla se agitó durante 5 min, se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (388 mg, 1.8 mmol) y luego se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con K_2CO_3 acuoso, se secó (MgSO_4) y se concentró. La cromatografía (0-10% de (9:1 MeOH/ NH_3) en CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título **1** (176 mg). LCMS m/z 278 (MH^+).

EJEMPLO PREPARATIVO 2



Etapas 1-3

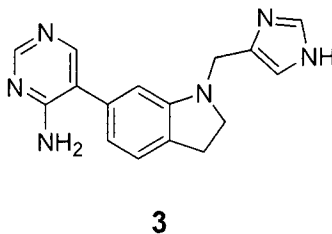
204



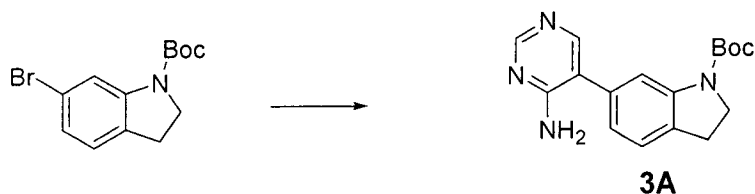
Una mezcla de N-Boc-6-bromoindolina (0.25 g, 0.84 mmol), ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico (0.448 g, 1.67 mmol), aqueous K_2CO_3 (0.17M, 5 mL), y $PdCl_2$ (dppf) (0.069 g, 0.08 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a 80 °C durante la noche en un tubo sellado de 15 mL. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía (0-10% de (9:1 MeOH/ NH_3) en CH_2Cl_2) proporcionó **2A** (202 mg).

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 (Etapas 2-3), se trató **2A** con TFA y luego se hizo reacción con 4-imidazolcarboxaldehído y $NaBH(OAc)_3$ para proporcionar el compuesto del título **2**. LCMS m/z 265 (MH⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 3



Etapas 1-3

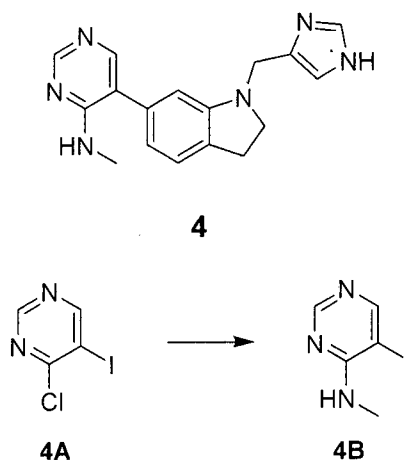


Una mezcla de N-Boc-6-bromoindolina (0.66 g, 2.2 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.118 g, 4.4 mmol), COAc (0.65 g, 6.6 mmol), y $PdCl_2$ (dppf) (0.069 g, 0.08 mmol) en dioxano (8 mL) se calentó a 100 °C durante 1.5 h

en un tubo sellado de 15 mL y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se trató con 4-amino-5-bromopirimidina (0.76 g, 4.4 mmol) y K_2CO_3 acuoso (4 mL, 1M) y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con K_2CO_3 acuoso y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía (0-10% of (9:1 MeOH/ NH_3) en CH_2Cl_2) proporcionó **3A** (657 mg) en forma de un aceite de color castaño.

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 (Etapas 2-3), se trató **3A** con TFA y luego se hizo reaccionar con 4-imidazolcarboxaldehído y $NaBH(OAc)_3$ para proporcionar el compuesto del título **3**. LCMS m/z 293 (MH^+).

EJEMPLO PREPARATIVO 4

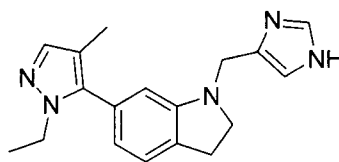


Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina **4A** (2.03 g, 8.44 mmol) en una solución $MeNH_2$ acuoso al 40% se agitó a temperatura ambiente durante 17h. La mezcla se extrajo luego con DCM (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó concentrada para proporcionar 5-yodo-4-metilaminopirimidina **4B** (1.55 g, 78%) en forma de un sólido naranja que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

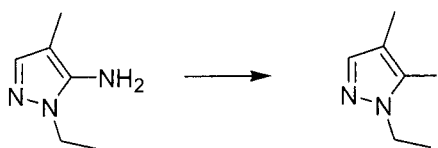
266

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 3, se convirtió **4B** al compuesto del título **3**. LCMS m/z 307 (MH+).

EJEMPLO PREPARATIVO 5

**5**

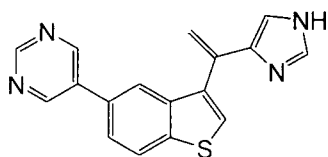
Etapas 1-4

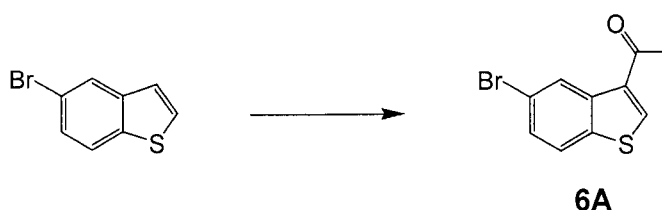
**5A****5B**

A una mezcla agitada de 1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-amina (**5A**, 2.50 g, 0.020 mol) en CH₂l₂ (45 mL) a -10 °C, se agregó lentamente nitrito de isoamilo (24.0 mL, 0.180 mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2h, se enfrió y se concentró bajo vacío. El residuo concentrado se redisolvió en DCM y se cargó sobre una almohadilla de sílice pre-humectada. La almohadilla se enjuagó con hexanos (2 L). El producto deseado se eluyó luego con EOAct (1.5 L) y se concentró. La cromatografía (0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó **5B** (2.89g).

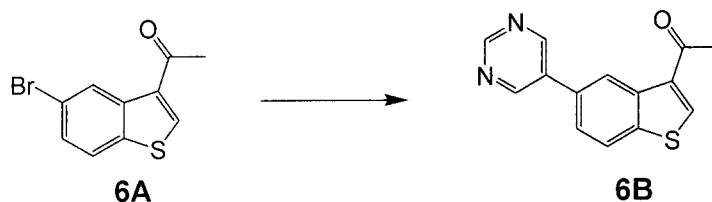
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapas 1-3), se convirtió **5B** al compuesto del título **5**. LCMS m/z 308 (MH+).

EJEMPLO PREPARATIVO 6

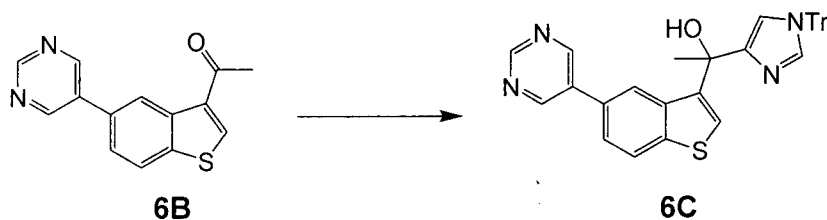
**6**

Etapas 1

A una solución de 6-bromobenzotiofeno (10.0 g, 0.047 mol) y AcCl (4.43 g, 4.0 ml, 0.056 mol) en 1,2-dicloroetano (200 mL) se agregó SnCl₄ (1.0 M/heptano, 56 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó luego durante 20h. La mezcla se purificó en hielo/H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, acuoso saturado, se secó y se concentró. La cromatografía evaporativa (EtOAc/hexanos, 1:9 luego 1:4) proporcionó **6A** (5.6 g).

Etapas 2

A una mezcla agitada de **6A** (300 mg, 1.81 mmol) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se agregó ácido 5-pirimidinil borónico (293 mg, 2.36 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (96 mg, 0.118 mmol) y K₃PO₄ (750 mg, 3.54 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C bajo N₂ durante 12 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se secó y se concentró. La cromatografía evaporativa (EtOAc/hexanos, 4:1) proporcionó **6B** (220 mg).

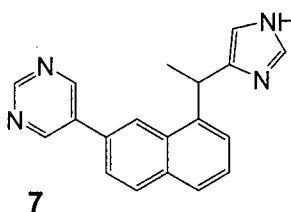
Etapas 3-4

768

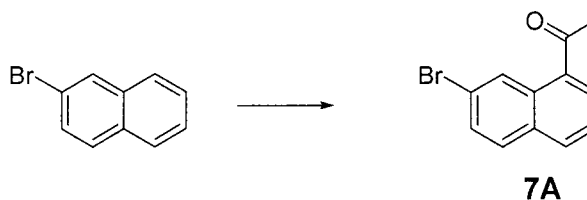
A una solución de 4-yodo-1-tritilimidazol (10.0 g, 0.047 mol) en DCM (10 mL) se agregó lentamente EtMgBr (3.0 M en Et₂O, 0.39 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se agregó por goteo a una solución **6B** (270 mg, 1.06 mmol) en DCM (5 mL) a través de una jeringa a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl, acuoso saturado, se extrajo con DCM, se secó y se concentró. La cromatografía evaporativa (MeOH/DCM, 1:15) proporcionó **6C** (200 mg).

El compuesto **6C** (40 mg, 0.071 mmol) se agitó en DCM (5 mL) y TFA (5 mL) a temperatura ambiente durante 18 h. El TFA y el DCM se removieron *al vacío*. La TLC preparativa (NH₃-MeOH en DCM 7N, 1:10) proporcionó el compuesto del título **6** (8 mg). MS m/z 305 (MH⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 7



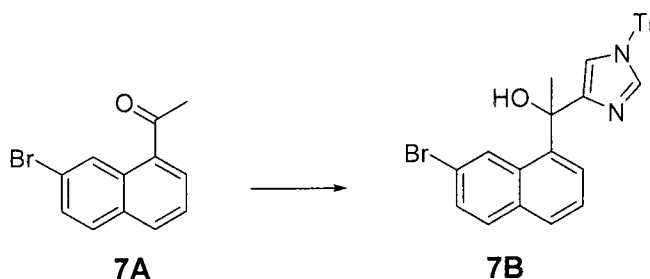
Etapas 1



Una solución de 2-bromonaftaleno (12.6 g, 61.3 mmol) en DCM (100 mL) se trató con AlCl₃ (25 g, 190 mmol) a -10 °C y se agitó hasta que se observó una mezcla verde oscura. La reacción se enfrió a -78 °C y se trató lentamente con AcCl (9.1 mL, 127 mmol). Después de 5 h, la reacción se calentó a 0 °C y se trató lentamente con HCl acuoso (1 M, 50 mL). Después de finalizado el burbujeo, las

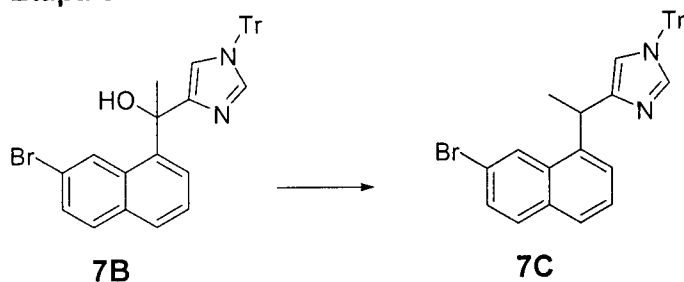
capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta un aceite claro. La cromatografía (2-10% EtOAc/hexanos) proporcionó **7A** en forma de un sólido blanco.

Etapa 2

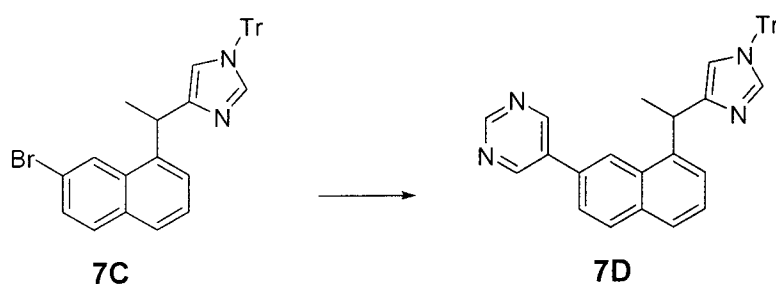


Se agregó bromuro de etil magnesio (3.0 M/ Et_2O , 1.34 ml; 4.03 mmol) en pequeñas alícuotas a una suspensión de 1-tritil-4-yodo-imidazol en DCM anhidro (12 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución clara se agitó durante una hora y se trató luego con una solución de **7A** (0.67 g, 2.69 mmol) en DCM (4.0 mL) en pequeñas alícuotas a través de una jeringa. Después de agitar durante 19h, la solución se enfrió en un baño de hielo, se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (25 mL), y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La mezcla se purificó dos veces con cromatografía evaporativa (SiO_2 , gradiente 0-10% de MeOH/DCM; luego SiO_2 , gradiente MeCN/DCM) para proporcionar **7B** (0.53 g).

220

Etapas 3

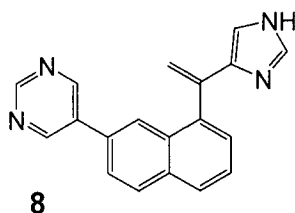
Una solución de **7B** (0.31 g, 0.55 mmol) y Et_3SiH (1.1 mmol) en DCM anhidro (4.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con eterato de trifluoruro de boro (0.7 mL; 6.6 mmol). Después de la adición, el baño de hielo se removió y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron Na_2SO_4 anhidro y se purificaron con TLC preparativa (SiO_2 , DCM) para proporcionar **7C** (0.030 g).

Etapas 4-5

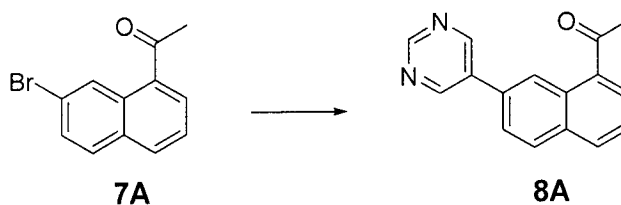
Una mezcla de **7C** (30 mg, 0.055 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (21 mg, 0.166 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol), y Na_2CO_3 (53 mg, 0.498 mmol) en 4:1 dimetoxi etano:agua (2.0 mL) se pasó por microondas durante 2700 segundos a 120 °C. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto se purificó dos veces con TLC preparativa (SiO_2 , 5% MeOH (NH_3)/DCM) para proporcionar **7D** (0.022 g).

Una solución fría (baño de hielo) de **7D** (20 mg) en DCM anhidro (3.0 mL) se trató con TFA (0.3 mL). Después de agitar durante 7 h a temperatura ambiente, el solvente se removió usando presión reducida. El producto se purificó por TLC preparativa (SiO₂, 15% de MeOH (NH₃)/ DCM) para proporcionar el compuesto del título **7** (5.7 mg). LCMS m/z 301 (MH⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 8



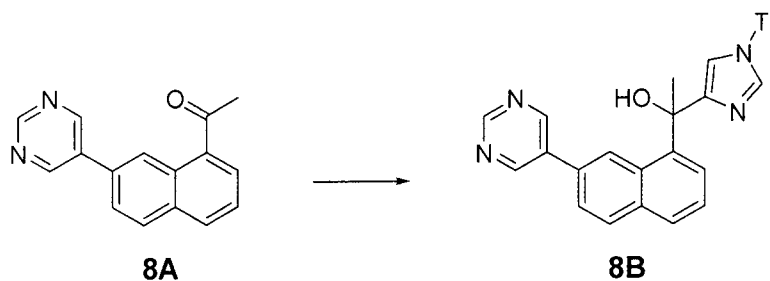
Etapla 1



Una mezcla de **7A** (0.71 g, 2.85 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0.42 g, 3.38 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.33 g, 0.285 mmol), y Na₂CO₃ (0.6 g, 5.7 mmol) en DMF (10 mL) y agua (10 mL) se calentaron en un tubo a presión a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla negra se extrajo con DCM (4 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto se purificó por cromatografía evaporativa (SiO₂, 0-10% MeOH/ DCM) para proporcionar **8A** (0.33 g).

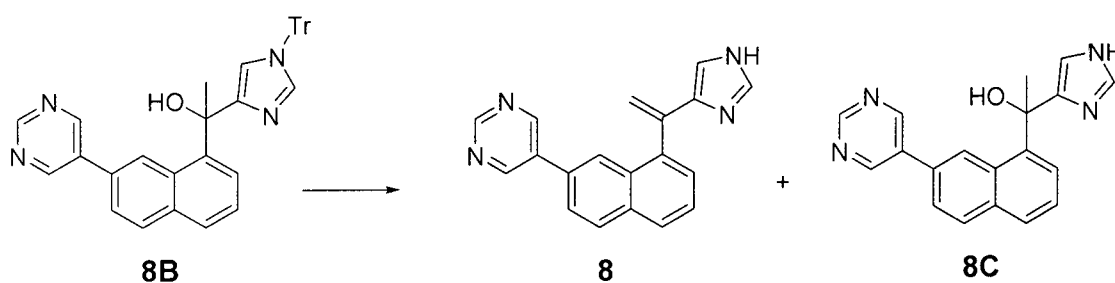
Etapla 2

272



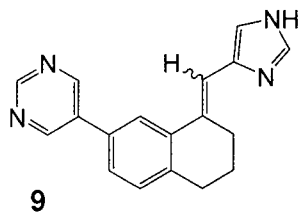
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 (Etapa 2), el compuesto **8A** se trató con el reactivo de Grignard de 1-tritil-4-yodo-imidazol para proporcionar **8B**. LCMS m/z 559 (MH⁺)

Etapa 3

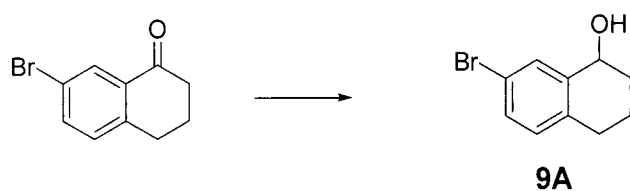


Una mezcla del compuesto **8B** (30 mg), TFA (0.06 mL) y Et₃SiH (0.06 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por TLC preparativa (SiO₂, 10% de MeOH (NH₃)/ DCM) para proporcionar **8C** (0.009 g, LCMS m/z 317, MH⁺) y el compuesto del título **8** (0.010 g, LCMS m/z 299, MH⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 9

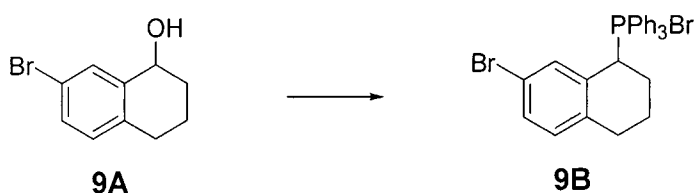


Etapa 1



Se agregó borohidruro de sodio (0.53 g, 14 mmol) en porciones pequeñas a una solución pre-enfriada de 7-bromo-1-tetralona en DCM (15 mL) y MeOH (30 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se apagó con agua (60 mL). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (4 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con HCl 1,0 N ac. (3 x 20 mL), Na₂CO₃ ac. sat. (3 x 20 mL), y salmuera (2 x 20 mL), y luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La remoción del solvente usando presión reducida proporcionó **9A** en forma de un aceite (3.02 g).

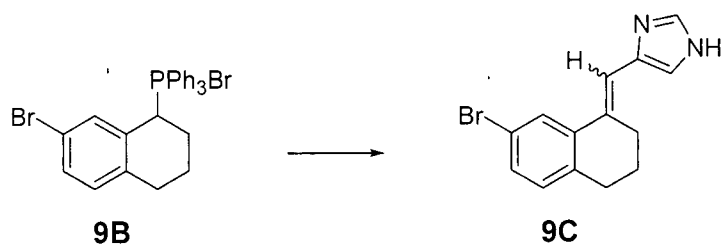
Etapas 2



Una mezcla de **9A** (2.89 g, 12.7 mmol) y Ph₃P-HBr (4.37 g, 12.73 mmol) en benceno (10 mL) se refluxó durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con benceno, y luego se agitó con éter dietílico durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó secuencialmente con Et₂O y acetona, y luego se secó al vacío. Rendimiento de **9B**: 2,99 g.

Etapas 3-4

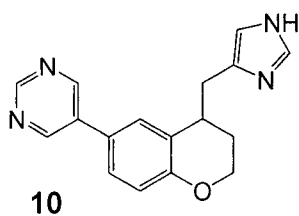
274



Una suspensión de imidazol-4-carboxialdehído (1.14 g, 11.85 mmol) en etanol absoluto (20 mL) en un frasco de dos cuellos se calentó a una temperatura del baño de 60 °C. Se agregó por goteo una solución de COtBu (1.0 M/THF, 12.0 mL). Después de la adición, la solución se agitó durante 20 min y luego se canuló en una mezcla de **9B** (5.95g, 10.77 mmol) en EtOH absoluto (30 mL) a 80 °C bajo nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 19 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes se removieron usando presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto se purificó dos veces por cromatografía evaporativa (SiO₂, 0-10% MeOH/DCM). Rendimiento de **9C**: 0.63 g.

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 (Etapa 4), una mezcla de **9C**, ácido pirimidin-5-borónico y Pd(dppf) Cl₂-DCM se pasó por microondas (20 min, 120 °C) para proporcionar el compuesto del título **9**. LCMS m/z 289 (MH⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 10



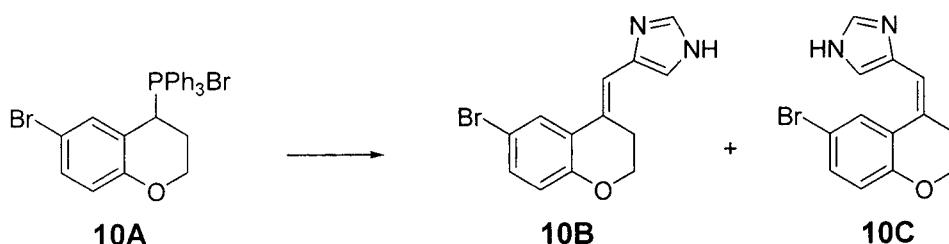
Etapas 1-2

275



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 9 (Etapas 1-2), se redujo secuencialmente 6-bromocroman-4-ona (10g) con NaBH_4 y se trató con $\text{Ph}_3\text{P-HBr}$ para proporcionar la sal de fosfonio **10A** en forma de un sólido blanco (39% de rendimiento total).

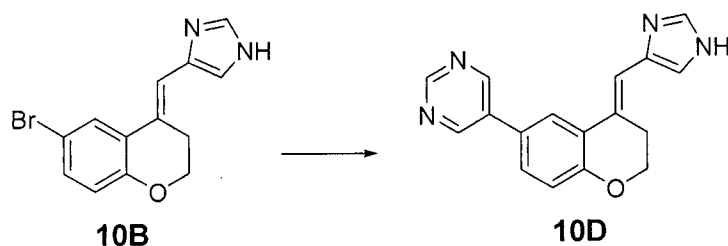
Etapas 3



Una suspensión de imidazol-4-carboxialdehído (144 mg, 1.5 mmol) en EtOH absoluto (3 mL) se trató con COtBu (1N/THF, 1.5 mL) y se calentó durante varios minutos hasta tornarse homogénea. En un recipiente separado, una suspensión de sal de fosfonio **10A** (750 mg, 1.35 mmol) en EtOH (5 mL) se refluxó brevemente bajo N_2 y luego se trató por goteo con la primera solución. La reacción se refluxó durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El isómero E **10B** y el isómero Z **10C** se purificaron por TLC preparativa.

Etapas 4-5

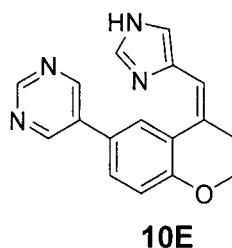
276



Una mezcla de **10B** (29 mg, 0.1 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (37 mg, 0.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0.014 mmol), y Na₂CO₃ (64 mg, 6 eq.) en 4:1 dimetoxietano:agua (2 mL) se pasó por horno microondas durante 12 min a 120 °C. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto se purificó dos veces por TLC preparativa (14:1 DCM: 5% de NH₃-MeOH 7N) para proporcionar **10D** en forma de un sólido de color crema. LCMS m/z 291 (MH⁺).

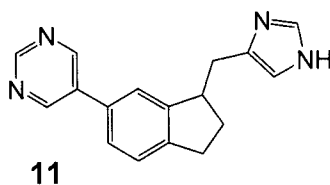
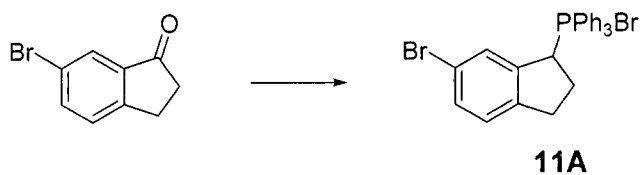
Una mezcla de **10D** (30 mg, 0.1 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con 10% de Pd/C y se hidrogenó (1 atm H₂) durante 24h y luego a 30 psi H₂ durante 3h. La reacción se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía evaporativa (NH₃-MeOH 7N en DCM) para proporcionar el compuesto del título **10** en forma de un sólido amarillo pálido (10 mg, 33% de rendimiento). LCMS m/z 293 (MH⁺).

De manera similar, se convirtió el compuesto **10C** a **10E**. LCMS m/z 291 (MH⁺).

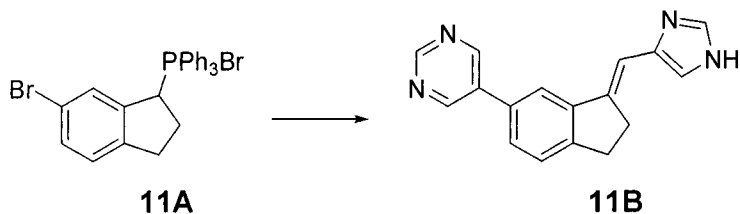


EJEMPLO PREPARATIVO 11

277

**Etapas 1-2**

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 9 (Etapas 1-2), 6-bromo-1-indanona (**11g**) se redujo secuencialmente con NaBH_4 y se trató con $\text{Ph}_3\text{P-HBr}$ para proporcionar la sal de fosfonio **11A** (68% rendimiento total).

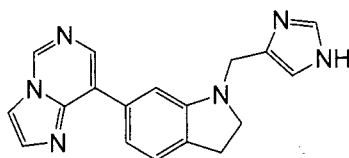
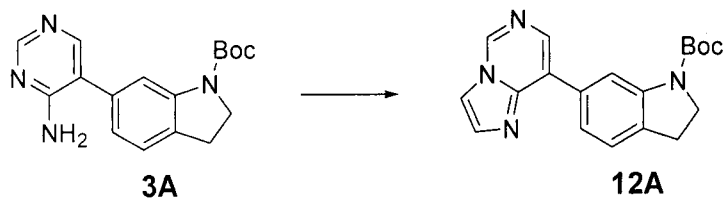
Etapas 3-5

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 10 (Etapas 3-4), el compuesto **11A** se trató secuencialmente con $\text{COtBu/imidazol-4-carboxialdehído}$ y luego ácido pirimidin-5-borónico/ Pd(dppf)Cl_2 para proporcionar el compuesto **11B**. LCMS m/z 275 (MH^+).

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 10 (Etapa 5), el compuesto **11B** se hidrogenó (45 psi H_2) para proporcionar el compuesto del título **11** en forma de un sólido de color marrón (80% de rendimiento). LCMS m/z 277 (MH^+).

EJEMPLO PREPARATIVO 12

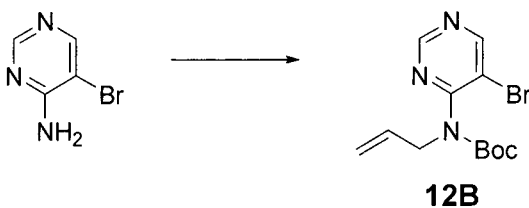
778

**12****Etapas 1-3****3A****12A**

El compuesto **3A** se trató con 2-cloroacetaldehído y NaOAc a pH 6.2 usando condiciones descritas por Kluge (*Journal of Heterocyclic Chemistri* **1978**, 15, 119-121) para proporcionar el compuesto **12A**.

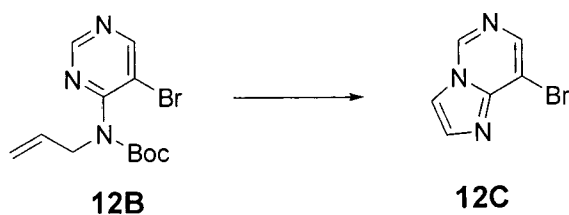
De manera similar a la descrita en la Etapa 1 (Etapas 2-3), **12A** se desprotegió con TFA y luego se trató con 4-imidazol carboxaldehído y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para proporcionar el compuesto del título **12**.

Una realización alternativa para el compuesto del título **12** se muestra a continuación:

Etapas Alternativas 1-2**12B**

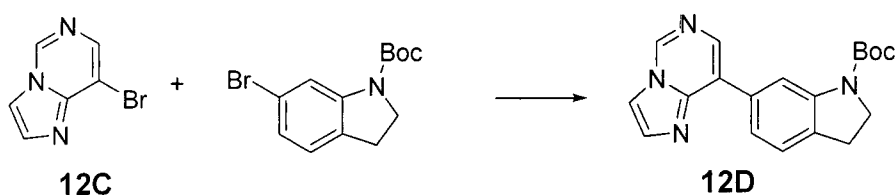
4-Amino-5-bromopirimidina se trató secuencialmente con $(\text{BOC})_2\text{O}$ y 4-dimetilaminopiridina y luego se hizo reaccionar con bromuro de alilo y una base apropiada para proporcionar el compuesto **12B**.

Etapas alternativas 3-4



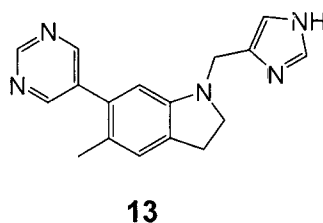
Se hizo reaccionar el compuesto **12B** con ozono y sulfuro de dimetilo. El aldehído resultante se ciclizó luego con tratamiento con AcOH para proporcionar 8-bromo-imidazopirimidina (**12C**).

Etapas Alternativas 5-7

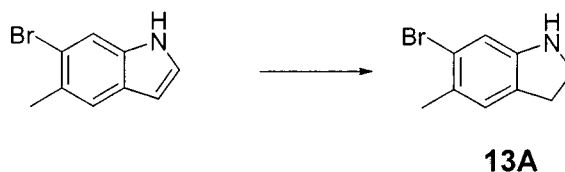


El compuesto **12C** se acopló con N-Boc-6-bromoindolina de manera similar a la previamente descrita en el Ejemplo 3 (Etapas 1). El compuesto biarilo resultante (**12D**) se desprotegió con TFA y luego se hizo reaccionar con 4-imidazolcarboxaldehído y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para proporcionar el compuesto del título **12**.

EJEMPLO PREPARATIVO 13



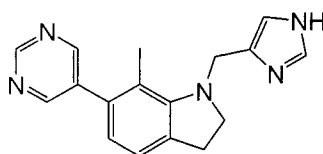
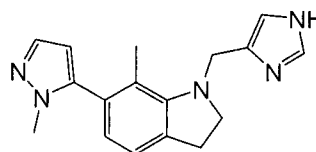
Etapas 1-3



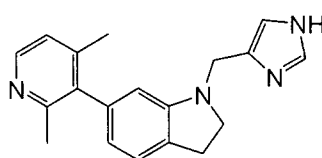
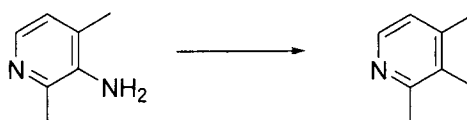
Una solución de 6-bromo-5-metilindol (1.00g, 4.75 mmol) en AcOH (150 mL) se trató con NaBH_3CN (0.897 g, 14.3 mmol) mientras se mantenía la temperatura a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo resultante se trató con K_2CO_3 acuoso, y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (0-75% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-bromo-5-metilindolina (**13A**, 716 mg).

De manera similar a la descrita en los ejemplos previos, **13A** se acopló con ácido pirimidin 5-borónico y luego se trató con 4-imidazolcarboxaldehído para proporcionar el compuesto del título **13**. LCMS m/z 292 (MH^+).

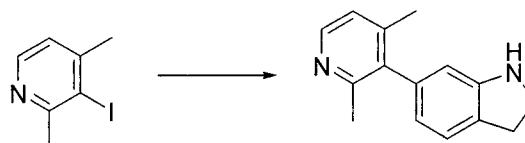
EJEMPLOS PREPARATIVOS 14-15

**14****15**

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, los compuestos **14** y **15** se sintetizaron a partir de 6-bromo-7-metilindol comercialmente obtenible.

EJEMPLO PREPARATIVO 16**16****Etapla 1****16A**

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 5 (Etapla 1), el 3-amino-2,4-dimetilpiridina comercialmente disponible se trató con nitrito de isoamilo y CH_2I_2 para proporcionar 3-yodo-2,4-dimetilpiridina (**16A**).

Etapla 2**16A****16B**

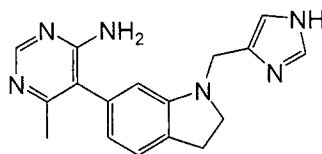
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapla 1), **16A** se acopló con 6-bromoindolina para proporcionar **16B**.

Etapla 3

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 (Etapla 3), **16B** se trató con 4-imidazolcarboxaldehído para proporcionar el compuesto del título **16**.

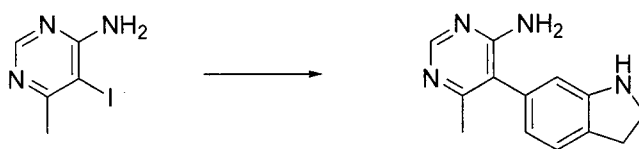
EJEMPLO PREPARATIVO 17

282



17

Etapas 1-2

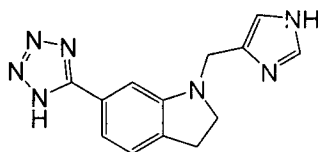


17A

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapa 1), el 4-amino-5-yodo-6-metil-pirimidina se acopló con 6-bromoindolina para proporcionar **17A**.

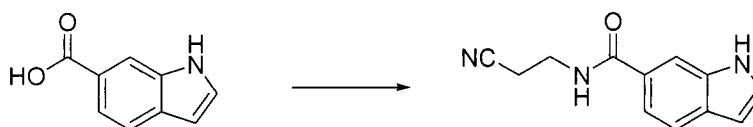
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 (Etapa 3), **17A** se trató con 4-imidazolcarboxaldehído para proporcionar el compuesto del título **17**.

EJEMPLO PREPARATIVO 18



18

Etapa 1

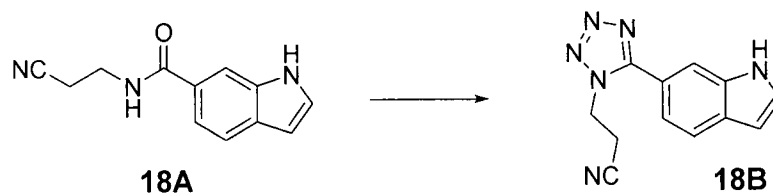


18A

Se acopló ácido Indol-6-carboxílico con 3-aminopropionitrilo usando un reactivo de acoplamiento de amida tal como EDCI para proporcionar **18A**.

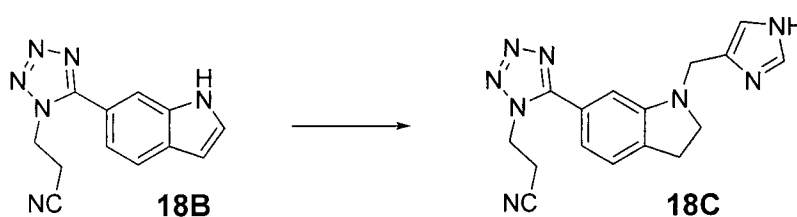
Etapa 2

283



De manera similar a la descrita en *J. Med. Chem.* **2006**, 49(12), 3659, se hizo reaccionar el compuesto **18A** con DIAD, Ph_3P y TMSN_3 para proporcionar el tetrazol **18B**.

Etapas 3-5



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 13 (Etapas 1) y el Ejemplo 1 (Etapas 3), **18B** se redujo con NaBH_3CN en AcOH y luego se hizo reaccionar con 4-imidazolcarboxaldehído para proporcionar **18C**.

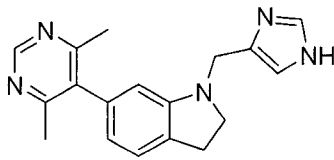
La desproteccion final de **18C** se llevó a cabo con tratamiento con una base tal como NaOH, DBU, o LiOH para proporcionar el compuesto del título **18**.

De manera similar a la descrita anteriormente (Etapas 1-4), el ácido indol-6-carboxílico se acopló con varias aminas primarias seguido de ciclación con DIAD, Ph_3P y TMSN_3 , reducción con NaBH_3CN en AcOH, y reacción con 4-imidazolcarboxaldehído para proporcionar los compuestos del título indicados a continuación:

784

| Material de partida | Comp | Estructura |
|---|------|------------|
| Amina | | |
| MeNH ₂ | 18D | |
| EtNH ₂ | 18E | |
| nPrNH ₂ | 18F | |
| iPrNH ₂ | 18G | |
| | 18H | |
| NCCH ₂ NH ₂ | 18I | |
| NCCH ₂ CH ₂ NH ₂ | 18J | |

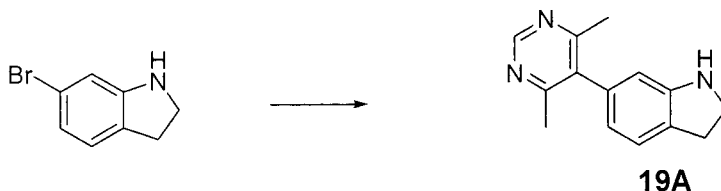
EJEMPLO PREPARATIVO 19



19

Etapas 1-3

285



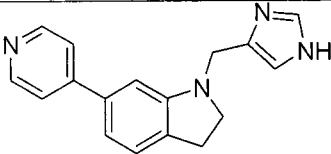
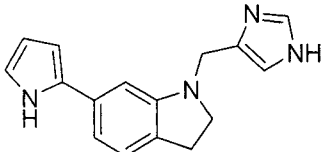
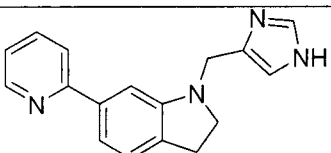
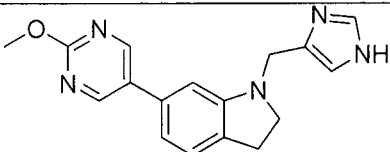
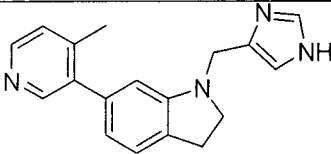
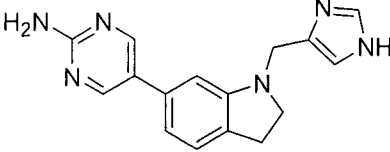
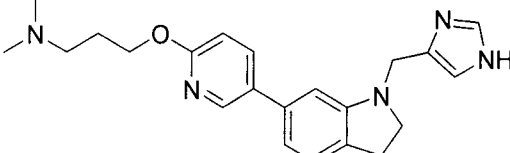
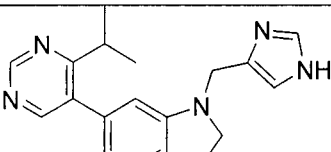
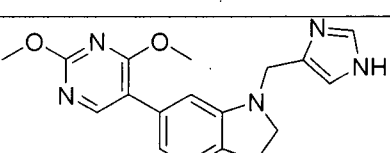
De manera similar a la del Ejemplo 3 (Etapa 1), una mezcla de 6-bromoindolina, bis(pinacolato)diborónico, COAc, y PdCl₂(dppf) en dioxano se calentó a 100 °C durante 1.5 h en un tubo sellado y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se trató con 4,6-dimetil-5-bromopirimidina y K₂CO₃ acuoso y luego se calentó a 100 °C durante la noche. La elaboración acuosa y cromatografía proporcionó **19A** en forma de un aceite marrón.

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 (Etapas 2-3), **19A** se trató con TFA y luego se hizo reaccionar con 4-imidazolcarboxaldehído y NaBH(OAc)₃ para proporcionar el compuesto del título **19**. LCMS m/z 306 (MH⁺).

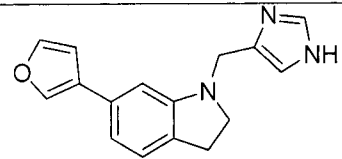
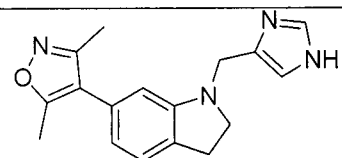
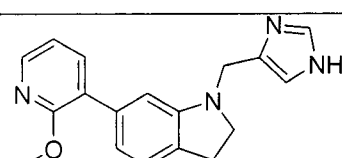
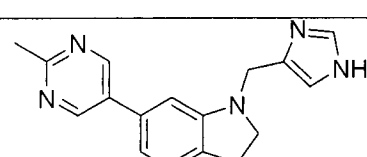
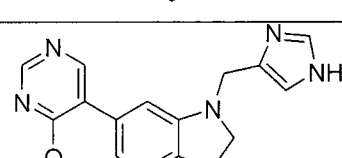
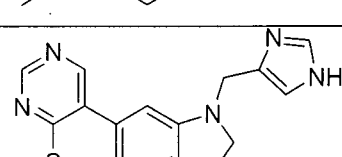
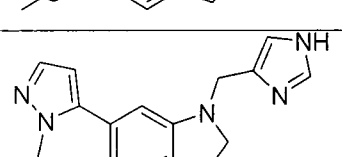
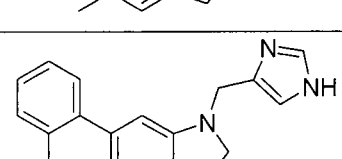
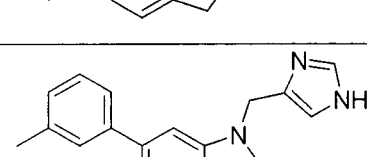
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo esencialmente los mismos procedimientos de los ejemplos anteriores.

| Comp. | Estructura | MS (MH ⁺) |
|-------|------------|-----------------------|
| 100 | | 282 |
| 101 | | 276 |
| 102 | | 277 |
| 103 | | 282 |

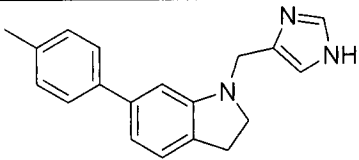
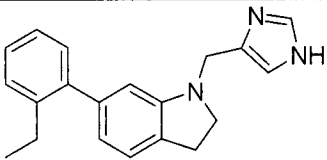
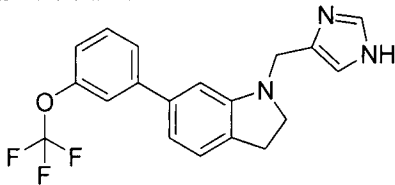
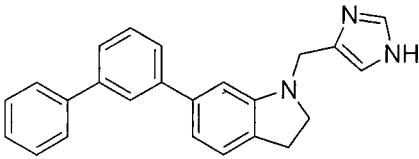
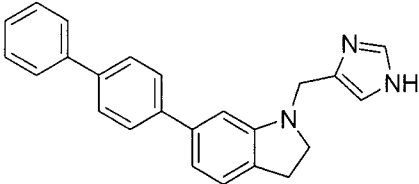
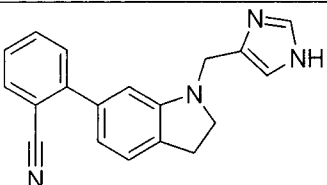
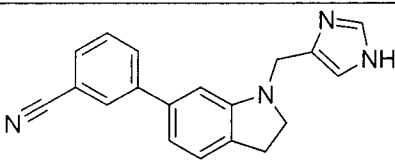
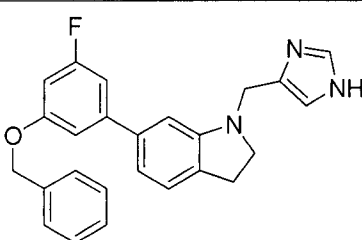
288

| | | |
|-----|--|--|
| 104 |  | 277 |
| 105 |  | ** ¹ H NMR: 8.85(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.85(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(t, 1H), 6.15(d, 1H), 4.41(s, 2H), 3.36(t, 2H), 2.95(t, 2H). |
| 106 |  | 277 |
| 107 |  | 308 |
| 108 |  | 291 |
| 109 |  | 293 |
| 110 |  | 278 |
| 111 |  | 320 |
| 112 |  | 338 |

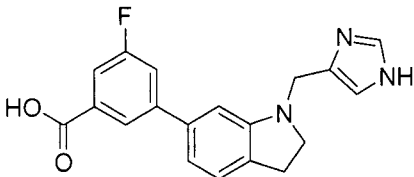
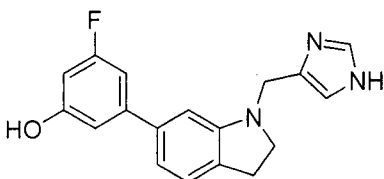
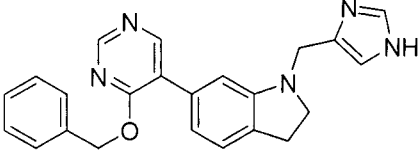
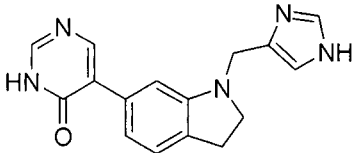
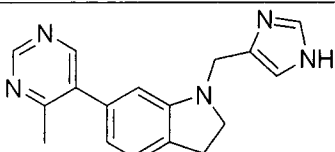
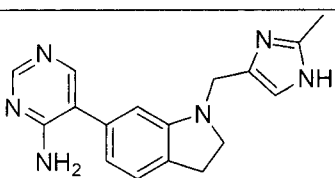
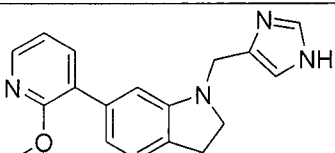
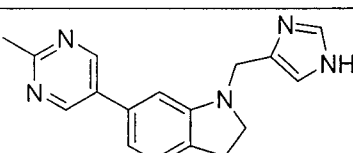
287

| | | |
|-----|---|-----|
| 113 |  | 266 |
| 114 |  | 295 |
| 115 |  | 307 |
| 116 |  | 292 |
| 117 |  | 308 |
| 118 |  | 324 |
| 119 |  | 294 |
| 120 |  | 290 |
| 121 |  | 290 |

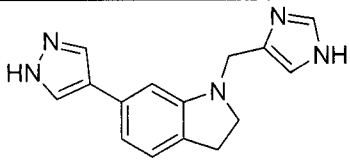
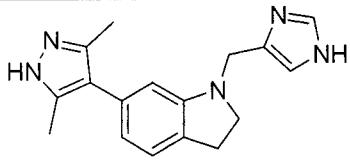
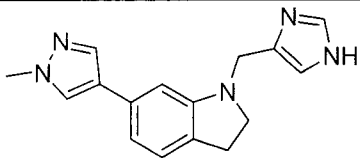
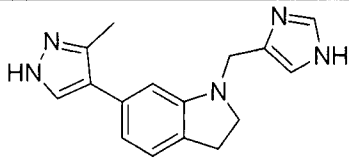
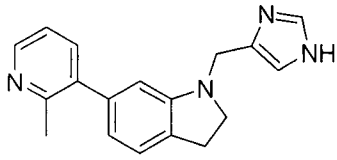
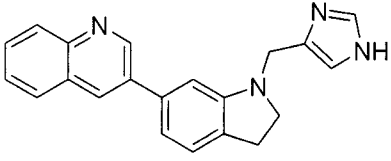
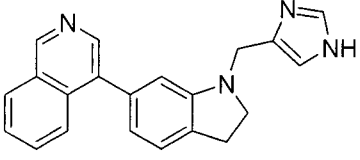
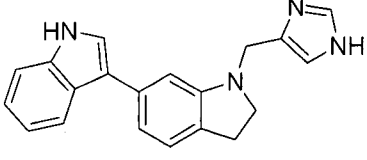
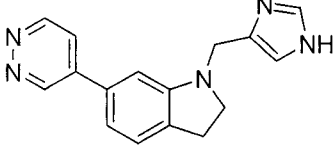
288

| | | |
|-----|---|-----|
| 122 |  | 290 |
| 123 |  | 304 |
| 124 |  | 360 |
| 125 |  | 352 |
| 126 |  | 352 |
| 127 |  | 301 |
| 128 |  | 301 |
| 129 |  | 400 |

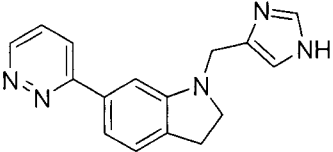
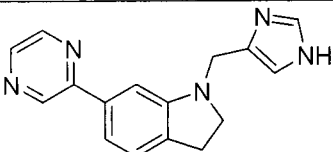
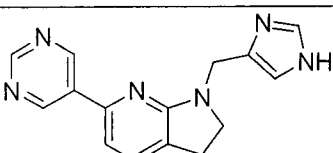
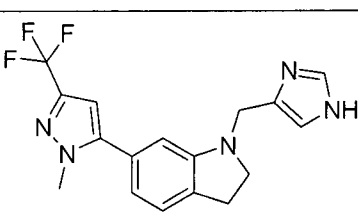
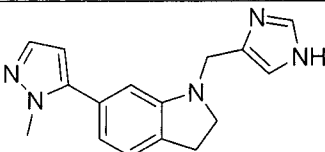
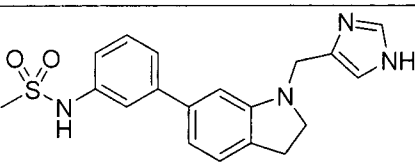
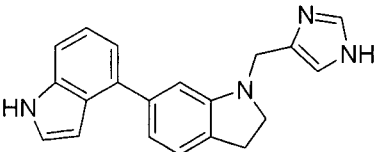
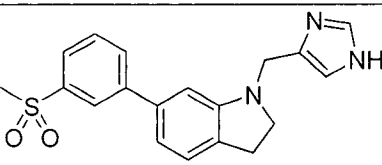
789

| | | |
|-----|---|-----|
| 130 |  | 338 |
| 131 |  | 310 |
| 132 |  | 384 |
| 133 |  | 294 |
| 134 |  | 292 |
| 135 |  | 307 |
| 136 |  | 307 |
| 137 |  | 292 |

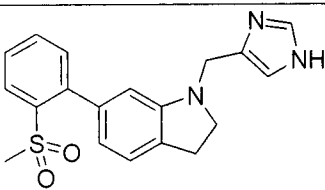
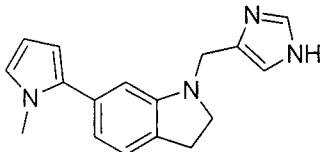
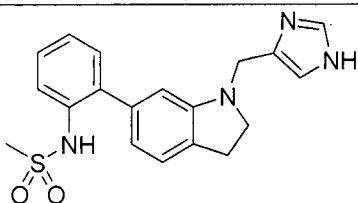
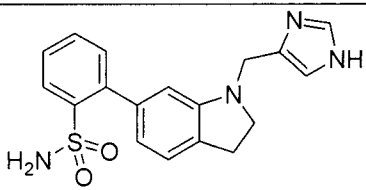
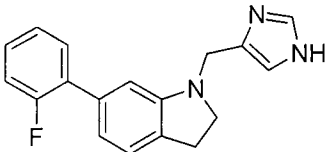
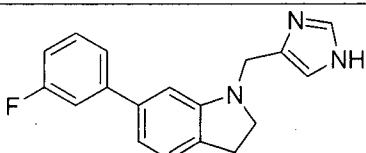
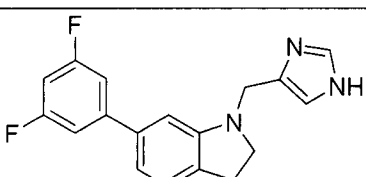
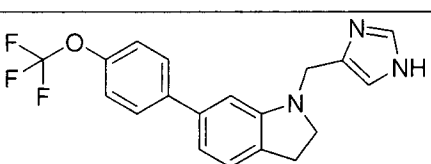
240

| | | |
|-----|---|-----|
| 138 |  | 266 |
| 139 |  | 294 |
| 140 |  | 280 |
| 141 |  | 280 |
| 142 |  | 291 |
| 143 |  | 327 |
| 144 |  | 327 |
| 145 |  | 315 |
| 146 |  | 278 |

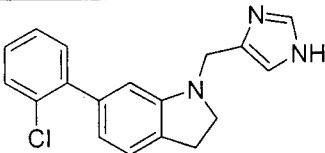
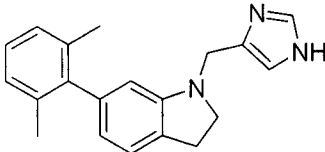
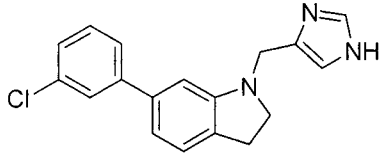
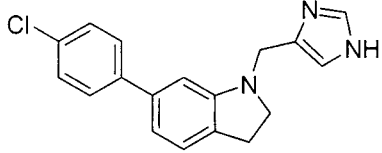
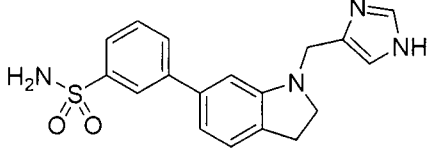
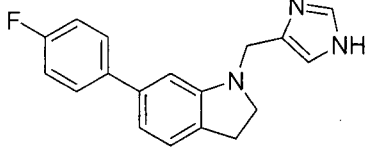
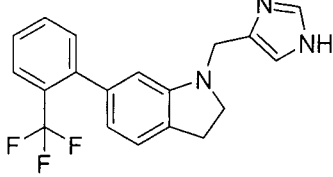
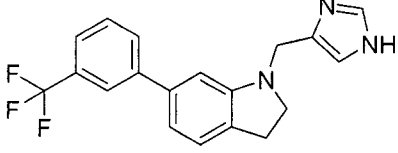
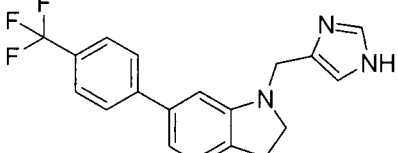
291

| | | |
|-----|---|-----|
| 147 |  | 278 |
| 148 |  | 278 |
| 149 |  | 279 |
| 150 |  | 348 |
| 151 |  | 280 |
| 152 |  | 369 |
| 153 |  | 315 |
| 154 |  | 354 |

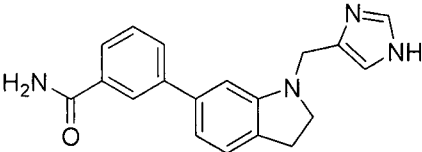
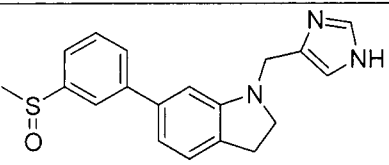
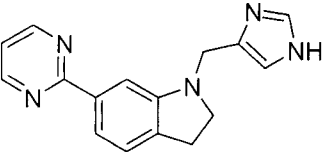
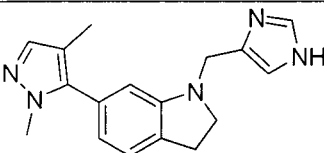
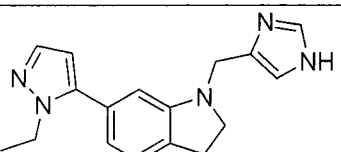
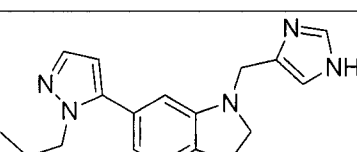
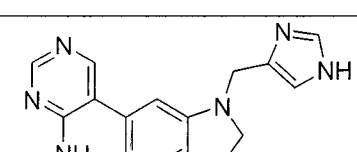
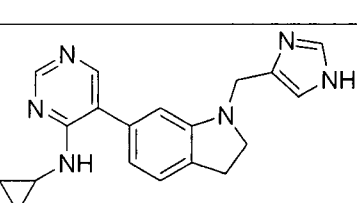
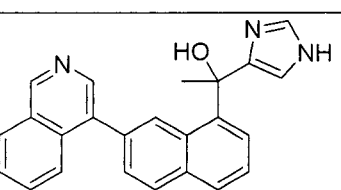
292

| | | |
|-----|---|-----|
| 155 |  | 354 |
| 156 |  | 279 |
| 157 |  | 369 |
| 158 |  | 355 |
| 159 |  | 294 |
| 160 |  | 294 |
| 161 |  | 312 |
| 162 |  | 360 |

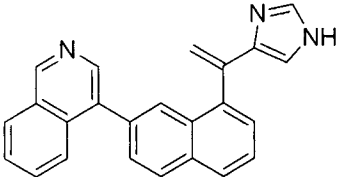
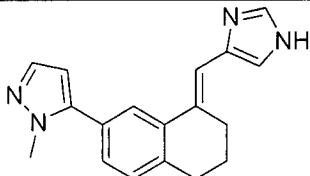
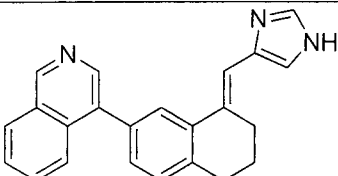
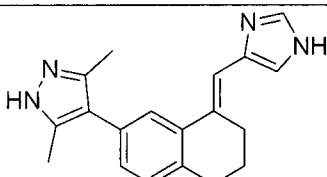
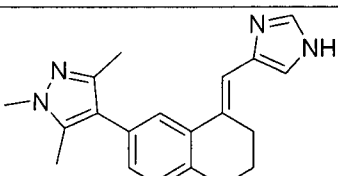
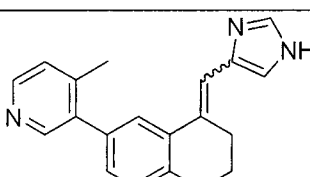
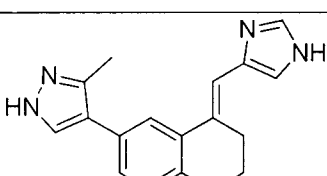
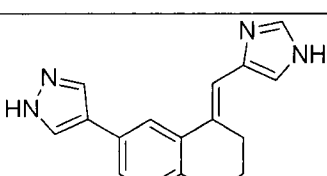
29B

| | | |
|-----|---|-----|
| 163 |  | 310 |
| 164 |  | 304 |
| 165 |  | 310 |
| 166 |  | 310 |
| 167 |  | 355 |
| 168 |  | 294 |
| 169 |  | 344 |
| 170 |  | 344 |
| 171 |  | 344 |

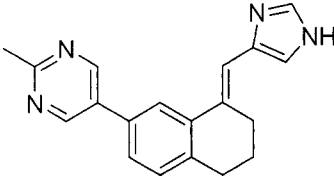
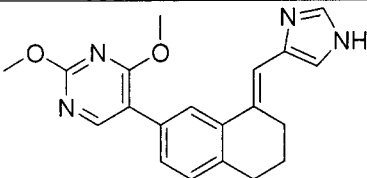
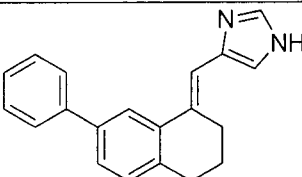
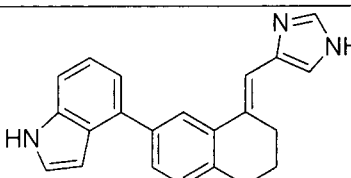
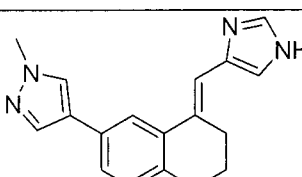
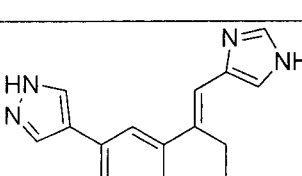
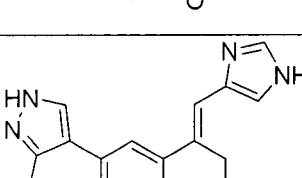
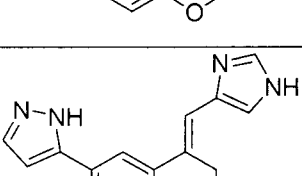
294

| | | |
|-----|---|-----|
| 172 |  | 319 |
| 173 |  | 338 |
| 174 |  | 278 |
| 175 |  | 294 |
| 176 |  | 294 |
| 177 |  | 308 |
| 178 |  | 321 |
| 179 |  | 333 |
| 180 |  | 366 |

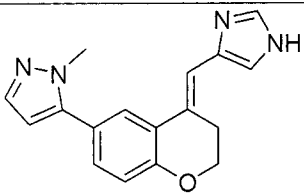
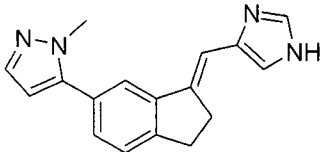
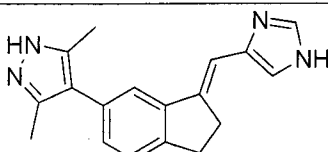
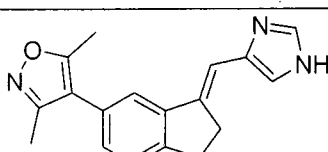
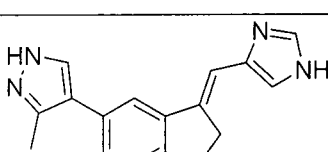
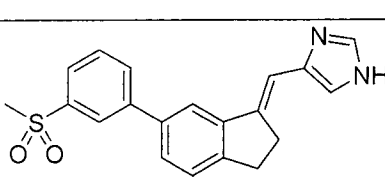
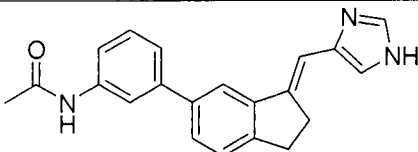
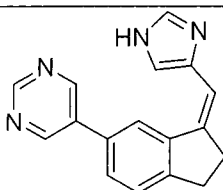
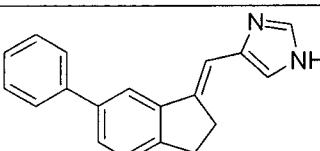
295

| | | |
|-----|---|-----|
| 181 |  | 348 |
| 182 |  | 291 |
| 183 |  | 338 |
| 184 |  | 305 |
| 185 |  | 319 |
| 186 |  | 302 |
| 187 |  | 291 |
| 188 |  | 277 |

296

| | | |
|-----|---|-----|
| 189 |  | 303 |
| 190 |  | 349 |
| 191 |  | 287 |
| 192 |  | 326 |
| 193 |  | 293 |
| 194 |  | 279 |
| 195 |  | 293 |
| 196 |  | 279 |

29A

| | | |
|-----|---|-----|
| 197 |  | 293 |
| 198 |  | 277 |
| 199 |  | 291 |
| 200 |  | 292 |
| 201 |  | 277 |
| 202 |  | 351 |
| 203 |  | 330 |
| 204 |  | 275 |
| 205 |  | 273 |

298

ENSAYOS:

Los valores de la eficacia de actividad agonista (E_{max} , ensayo $GTP\gamma S$) para $\alpha 2A$ y $\alpha 2C$ se determinaron siguiendo el procedimiento general de UmLand *et. al* ("Receptor reserve analysis of the human α_{2c} -adrenoceptor using [^{35}S]GTP γ S y cAMP functional assays" European Journal of Pharmacology **2001**, 411, 211-221). Para los propósitos de la presente invención un compuesto se define como un agonista específico o por lo menos selectivo del sub-tipo receptor $\alpha 2C$ si la eficacia del compuesto en el receptor $\alpha 2C$ es de $\geq 30\%$ E_{max} (ensayo $GTP\gamma S$) y su eficacia en el receptor $\alpha 2A$ es de $\leq 30\%$ E_{max} (ensayo $GTP\gamma S$).

Los compuestos siguientes fueron evaluados como agonistas específicos o por lo menos selectivos del sub-tipo receptor $\alpha 2C$ basados en la definición que se ha definido previamente: **1, 3, 4, 6, 9, 10D, 19, 102, 105, 108, 114, 139, 141, 142, 143, 144, 151, 175, 178, 182, 187, 195, y 197.**

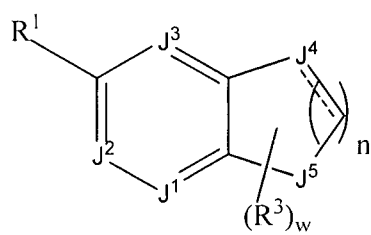
Si bien la presente invención ha sido descrita conjuntamente con las realizaciones específicas indicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de la misma, resultarán aparentes para los expertos en la materia. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones están abarcadas dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

2099

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito 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:

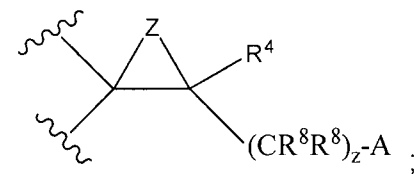
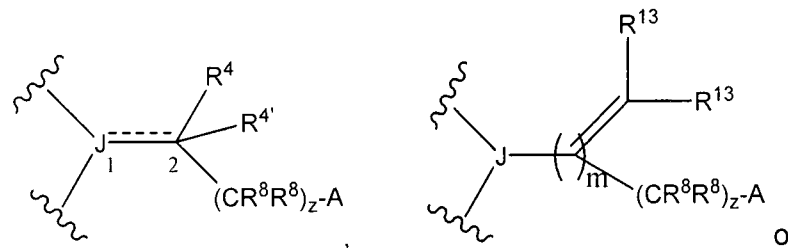
1. Un compuesto de fórmula:



I

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable donde:

J¹, J², y J³ son independientemente -N-, -N(O)-o -C(R²)-;
J⁴ es:



donde:

J es -C-, -N-, o -C(R⁶)-;
Z es -[C(Rᵃ)(Rᵃ)]ₓ-,
donde

360

R^a es independientemente H o alquilo; y

x es 1, 2, o 3;

J^5 es $-C(R^{6'})-$, $-N(R^{6'})-$, $-O-$ o $-S-$;

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^5 y/o 1 o 2 grupos $(=O)$ (carbonilo);

J^1 , J^2 , y J^3 son independientemente $-N-$, $-N(O)-$ o $-C(R^2)-$;

J^4 es C, N, o $-C(R^{6'})-$;

J^5 es $-C(R^{6'})-$, $-N(R^{6'})-$, $-O-$ o $-S-$ con la condición de que un enlace doble no está presente entre J^5 y un átomo de anillo adyacente cuando J^5 es $-O-$ o $-S-$;

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos y con la condición adicional de que cuando los átomos 1 y 2 forman un doble enlace, $R^{4'}$ no está presente;

R^1 es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^{12} ;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^7R^{7'}$, $-(CH_2)_qYR^{7'}$, $-(CH_2)_qN(R^7)YR^{7'}$, $-(CH_2)_qOYR^{7'}$, y $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, $-C(=O)O-$, $-C(=NR^7)-$, $-C(=NOR^7)-$, $-C(=NR^7)NR^7-$, $-C(=NR^7)NR^7O-$, $-S(O)_p-$, $-SO_2NR^7-$, y $-C(=S)NR^7-$;

301

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R^3 puede ser (=O);

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

$R^{4'}$ está ausente o está seleccionado del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O),

R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

$R^{6'}$ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi,

302

arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R⁷ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R¹²;

R^{7'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R¹²; o

a) cuando una variable es -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} o -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ y R^{7'} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman independientemente un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, -N(R⁹)- y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R⁵ seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos (=O), o

b) cuando una variable es -(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}, R⁷ y R^{7'} conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que

302

arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R⁷ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciclocenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R¹²;

R^{7'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciclocenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R¹²; o

a) cuando una variable es -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} o -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ y R^{7'} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman independientemente un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, -N(R⁹)- y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R⁵ seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos (=O), o

b) cuando una variable es -(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}, R⁷ y R^{7'} conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que

303

están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, -N(R⁹)- y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R⁵ seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos (=O), R⁸ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

R⁹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -C(O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹⁰, y -S(O)_p-OR¹⁰ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O); y

R¹⁰ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O);

R¹¹ es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O);

R^{11'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R¹² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R¹¹, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos

R¹³ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R⁵;

m es 0 o 1;

p es independientemente 0, 1, o 2;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

con las siguientes condiciones:

(b) si J^5 es O, S o $-N(R^6)-$, entonces J es $-C-$ o $-C(R^6)-$;

365

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es -C- o -C(R⁶)- y J⁵ es -C(R⁶)-, entonces R¹ no puede ser cicloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde: J¹ y J² son -C(R²)- y J³ es -C(R²)- o -N-;

A es un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros del grupo que consiste en imidazol, imidazolina, y oxazolina, que está opcionalmente sustituido con por lo menos un R⁵; y/o 1 o 2 (=O);

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituidos con por lo menos un R¹²;

R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_pR⁷, -NR⁷R^{7'}, -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R⁷)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, -(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R⁵;

R³ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R⁵;

R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R⁵;

R^{4'} está seleccionado del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi,

308

arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O),

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷, y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R^7 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹;

R^7 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo,

367

heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹; o

a) cuando una variable es -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} o -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ y R^{7'} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman independientemente un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, -N(R⁹)- y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R⁵ seleccionados independientemente;

R⁸ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H o alquilo;

R⁹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -C(O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹⁰, y -S(O)_p-OR¹⁰ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹; y

R¹⁰ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹), y -S(O)_pR¹¹;

R¹¹ es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R¹³ es independientemente H o alquilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1 o 2;

308

p es independientemente 0, 1 o 2;

q es independientemente 0, 1, 2, o 3;

w es 0, 1, 2 o 3; y

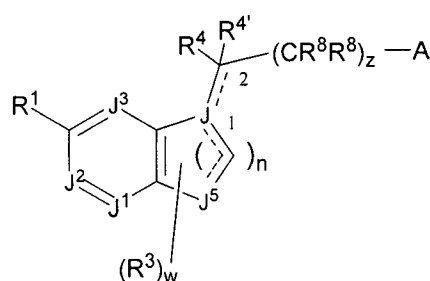
z es 0 o 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde A es imidazolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde J es N.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde J⁵ es -N(R^{6'})-.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que está representada por la Fórmula estructural Ia



Fórmula Ia

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un R⁵ y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

J¹, J², y J³ son independientemente -N-, -N(O)-o -C(R²)-;

J es C, N, o -C(R⁶)-;

J⁵ es -C(R^{6'})-, -N(R^{6'})-, -O- o -S-;

369

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos y con la condición adicional de que cuando los átomos 1 y 2 forman un enlace doble, $R^{4'}$ no está presente;

R^1 es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^{12} ;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_pR⁷, -NR⁷R^{7'}, -(CH₂)_qYR^{7'}, -(CH₂)_qN(R⁷)YR^{7'}, -(CH₂)_qOYR^{7'}, y -(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituido con por lo menos un R^5 ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -C(=NR⁷)-, -C(=NOR⁷)-, -C(=NR⁷)NR⁷-, -C(=NR⁷)NR⁷O-, -S(O)_p-, -SO₂NR⁷-, y -C(=S)NR⁷-;

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R^3 pueden ser (=O);

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituido con por lo menos un R^5 ;

$R^{4'}$ está ausente o está seleccionado del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi,

36

arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O),

R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R^7 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R^{12} ;

$R^{7'}$ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo,

31

ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R^{12} ; o

a) cuando una variable es $-NR^7R^7$, $-C(O)NR^7R^7$ o $-SO_2NR^7R^7$, R^7 y R^7 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman independientemente un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, $-N(R^9)-$ y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R^5 independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos $(=O)$, o

b) cuando una variable es $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, R^7 y R^7 conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, $-N(R^9)-$ y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R^5 independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos $(=O)$,

R^8 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-OR^{10}$, y $-S(O)_p-OR^{10}$ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, y $-S(O)_pR^{11}$ y/o 1 o 2 grupos $(=O)$; y

R^{10} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O);

R^{11} es un restoseleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O);

$R^{11'}$ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^{12} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R¹¹, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está opcionalmente sustituido con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dicho alcoxi opcionalmente

313

sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con R¹¹;

R¹⁴ es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2 o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

con las siguientes condiciones:

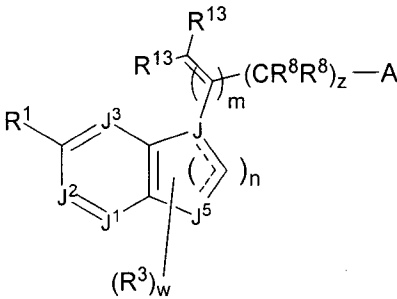
(a) si J es N, entonces J⁵ es -C(R^{6'})-;

(b) si J⁵ es O, S o -N(R^{6'})-, entonces J es -C- o -C(R^{6'})-;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es -C- o -C(R^{6'})- y J⁵ es -C(R^{6'})-, entonces R¹ no puede ser cicloalquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula



Formula Ib

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

314

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^5 y/o 1 o 2 grupos $(=O)$ (carbonilo);

J^1 , J^2 , y J^3 son independientemente $-N-$, $-N(O)-$ o $-C(R^2)-$;

J es C, N, o $-C(R^6)-$;

J^5 es $-C(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-O-$ o $-S-$;

----- es un único o doble enlace con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos;

R^1 es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^{12} ;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, $-OH$, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^7R^7$, $-(CH_2)_qYR^7$, $-(CH_2)_qN(R^7)YR^7$, $-(CH_2)_qOYR^7$, y $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, $-C(=O)O-$, $-C(=NR^7)-$, $-C(=NOR^7)-$, $-C(=NR^7)NR^7-$, $-C(=NR^7)NR^7O-$, $-S(O)_p-$, $-SO_2NR^7-$, y $-C(=S)NR^7-$;

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y $(=O)$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R^3 pueden ser $(=O)$;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, y $-S(O)_pR^7$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo,

315

alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O),

R⁶ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -CN y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R^{6'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R⁷ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R¹²;

R⁷ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R¹², o

316

a) cuando una variable es $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, R^7 y $\text{R}^{7'}$ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman independientemente un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, $-\text{N}(\text{R}^9)-$ y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R^5 independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos $(=\text{O})$, o

b) cuando una variable es $-(\text{CH}_2)_q\text{ON}=\text{CR}^7\text{R}^{7'}$, R^7 y $\text{R}^{7'}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N, $-\text{N}(\text{R}^9)-$ y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R^5 independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos $(=\text{O})$,

R^8 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$, y $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, y $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ y/o 1 o 2 grupos $(=\text{O})$; y

R^{10} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo

3A

menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O);

R¹¹ es un restoseleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R^{11'})₂, y -S(O)_pR^{11'} y/o 1 o 2 grupos (=O);

R^{11'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R¹² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está sustituido opcionalmente con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi

318

opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi, cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con R^{11} ;

R^{13} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^{14} es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2

q es independientemente un número entero de 0 - 6;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

con las siguientes condiciones.

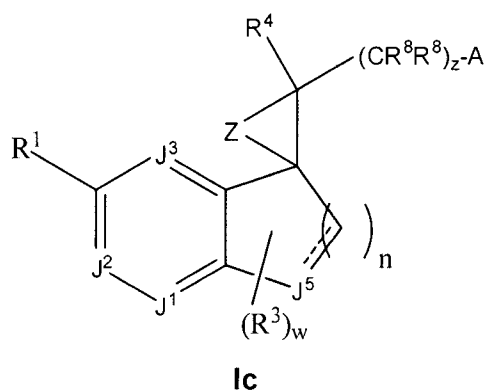
(a) si J es N, entonces J^5 es $-C(R^{6'})-$;

(b) si J^5 es O, S o $-N(R^{6'})-$, entonces J es $-C-$ o $-C(R^6)-$;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es $-C-$ o $-C(R^6)-$ y J^5 es $-C(R^{6'})-$, entonces R^1 no puede ser cicloalquilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula estructural Ic



319

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^5 y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

J^1 , J^2 , y J^3 son independientemente -N-, -N(O)-o -C(R^2)-;

J^5 es -C(R^6)-, -N(R^6)-, -O- o -S-, con la condición de que un enlace doble no está presente entre J^5 y un átomo de anillo adyacente cuando J^5 es -O- o -S-;

----- es un enlace único o doble con la condición de que no puede haber dos enlaces dobles continuos;

R^1 es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un R^{12} ;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)_p R^7 , -NR⁷ R^7 , -(CH₂)_qYR⁷, -(CH₂)_qN(R^7)YR⁷, -(CH₂)_qOYR⁷, y -(CH₂)_qON=CR⁷ R^7 , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, -C(=O)O-, -C(=NR⁷)-, -C(=NOR⁷)-, -C(=NR⁷)NR⁷-, -C(=NR⁷)NR⁷O-, -S(O)_p-, -SO₂NR⁷-, y -C(=S)NR⁷-;

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R^3 puede ser (=O);

320

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, -CN, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷, y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O),

R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes (=O), y -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R^{7'}, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁷R^{7'};

R^7 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R^{12} ;

$R^{7'}$ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R^{12} ; o

321

a) cuando una variable es $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, R^7 y $\text{R}^{7'}$ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos independientemente forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tienen, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, $-\text{N}(\text{R}^9)-$ y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 fracciones R^5 independientemente seleccionadas y/o 1 o 2 grupos $(=\text{O})$, o

b) cuando una variable es $-(\text{CH}_2)_q\text{ON}=\text{CR}^7\text{R}^{7'}$, R^7 y $\text{R}^{7'}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos independientemente forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, $-\text{N}(\text{R}^9)-$ y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R^5 seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos $(=\text{O})$,

R^8 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$, y $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, y $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ y/o 1 o 2 grupos $(=\text{O})$; y

R^{10} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo

322

menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O);

R¹¹ es un restoseleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R^{11'})₂, y -S(O)_pR^{11'} y/o 1 o 2 grupos (=O);

R^{11'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R¹² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂, -C(O)-OR¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)-C(O)₂-R¹⁴, -C(O)-N(R¹¹)₂, -N(R¹⁴)-S(O)₂-R^{11'}, -S(O)₂-N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno cada uno de los cuales a su vez está sustituido opcionalmente con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente

323

sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con R^{11} ;

R^{14} es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2 o 3;

p es independientemente 0, 1 o 2;

q es independientemente un entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

con las siguientes condiciones:

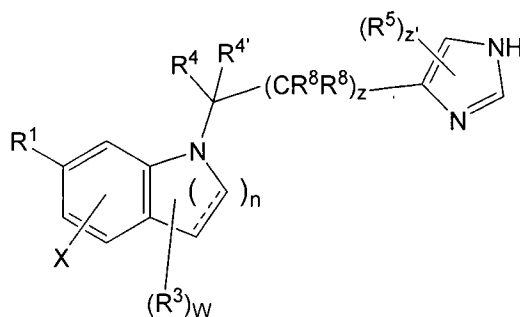
(a) si J es N, entonces J^5 es $-C(R^6)-$;

(b) si J^5 es O, S o $-N(R^6)-$, entonces J es $-C-$ o $-C(R^6)-$;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es $-C-$ o $-C(R^6)-$ y J^5 es $-C(R^6)-$, entonces R^1 no puede ser cicloalquilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 representado por la fórmula estructural:



Formula II

o una sal, éster, solvato o prodroga de dicho compuesto, donde:

X es H o halo

----- es un único o doble enlace;

324

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)$ -amino; $-C(O)$ -alquilamino, $-C(O)$ -dialquilamino, $-C(O)$ -OH, $-C(O)$ -O-alquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquiloamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, y $-S(O)_pR^7$, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

30

alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, y -S(O)_pR⁷ y/o 1 o 2 grupos (=O);

R⁷ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹;

R^{7'} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂ y -S(O)_pR¹¹; o

a) cuando una variable es es -NR⁷R^{7'}, -C(O)NR⁷R^{7'} o -SO₂NR⁷R^{7'}, R⁷ y R^{7'} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene, además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, -N(R⁹)- y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R⁵ independientemente seleccionados,

R⁸ es independientemente H o alquilo;

R⁹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -C(O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹⁰, y -S(O)_p-OR¹⁰ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹; y

376

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹;

R^{11} es un resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

n es 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, o 3;

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z' es 0, 1, 2, o 3,

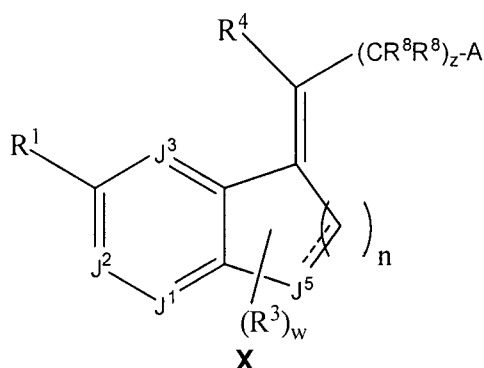
o una sal, éster o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde m es 1 y a es 1 y R^1 está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino; -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo

377

y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la Fórmula estructural X



o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A es un anillo heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está opcionalmente sustituido con por lo menos un R⁵ y/o 1 o 2 grupos (=O) (carbonilo);

J¹, J², y J³ son independientemente -N-, -N(O)-o -C(R²)-;

J⁵ es -C(R⁶)-, -N(R⁶)-, -O- o -S-;

----- es un único o doble enlace con la condición de que no puede haber dos dobles enlaces continuos;

R¹ es un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un R¹²;

R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO₂, -S(O)ₚR⁷, -NR⁷R⁷', -(CH₂)ₑYR⁷', -(CH₂)ₑN(R⁷)YR⁷', -(CH₂)ₑOYR⁷', y -(CH₂)ₑON=CR⁷R⁷', y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,

378

heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

Y está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, $-C(=O)O-$, $-C(=NR^7)-$, $-C(=NOR^7)-$, $-C(=NR^7)NR^7-$, $-C(=NR^7)NR^7O-$, $-S(O)_p-$, $-SO_2NR^7-$, y $-C(=S)NR^7-$;

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, y $(=O)$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 , con la condición de que cuando w es 3, no más de 2 de los grupos R^3 puede ser $(=O)$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, $-CN$, y halo, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con por lo menos un R^5 ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, y $-S(O)_pR^7$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, y $-S(O)_pR^7$ y/o 1 o 2 grupos $(=O)$,

R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, y $-S(O)_pR^7$ y/o 1 o 2 grupos sustituyentes $(=O)$, y $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^{7'}$, $-SO_2R^7$ y $-SO_2NR^7R^{7'}$;

329

R^7 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R^{12} ;

$R^{7'}$ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloclenilo, ciclociclenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclenilo, heterociclenilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una o más veces con R^{12} ; o

a) cuando una variable es $-NR^7R^{7'}$, $-C(O)NR^7R^{7'}$ o $-SO_2NR^7R^{7'}$, R^7 y $R^{7'}$ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman independientemente un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene además del átomo N, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, $-N(R^9)-$ y S, donde dichos anillos están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 fragmentos R^5 seleccionados independientemente y/o 1 o 2 grupos $(=O)$, o

b) cuando una variable es $-(CH_2)_qON=CR^7R^{7'}$, R^7 y $R^{7'}$ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, donde dichos anillos heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo tienen 1 a 3 heteroátomos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N, $-N(R^9)-$ y S, donde dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 fragmentos R^5 independientemente seleccionados y/o 1 o 2 grupos $(=O)$,

330

R^8 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halo, nitrilo, y alcoxi;

R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)-OR^{10}$, y $-S(O)_p-OR^{10}$ y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, y $-S(O)_pR^{11}$ y/o 1 o 2 grupos $(=O)$; y

R^{10} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, y $-S(O)_pR^{11}$ y/o 1 o 2 grupos $(=O)$;

R^{11} es un restoseleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11'})_2$, y $-S(O)_pR^{11'}$ y/o 1 o 2 grupos $(=O)$;

$R^{11'}$ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^{12} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)-OR^{14}$, $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$, $-C(O)-N(R^{11})_2$, $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$, $-S(O)_2-N(R^{11})_2$, $-C(O)-OR^{14}$, $-N(R^{14})-C(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})-C(O)_2-R^{14}$, $-C(O)-N(R^{11})_2$, $-N(R^{14})-S(O)_2-R^{11'}$, $-S(O)_2-N(R^{11})_2$ y $-S(O)_pR^{11}$ y/o 1 o 2 grupos $(=O)$, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo,

331

heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, heterocicleniloxi, heterociclilalquilo, heterociclenilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclilalcoxi, y heterociclenilalcoxi, cada uno de los cuales a su vez está sustituido opcionalmente con por lo menos una vez un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, halo, -OH, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicleniloxi opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -N(R¹¹)₂, y -S(O)_pR¹¹ y/o 1 o 2 grupos (=O), donde dichos alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, y heterocicleniloxi cuando están sustituidos están sustituidos una o más veces con R¹¹;

R¹⁴ es independientemente H, alquilo, o arilo;

m es 0 o 1;

n es independientemente 1, 2, o 3;

p es independientemente 0, 1, o 2;

q es independientemente un número entero de 0-6;

w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

con las siguientes condiciones:

(a) si J es N, entonces J⁵ es -C(R^{6'})-;

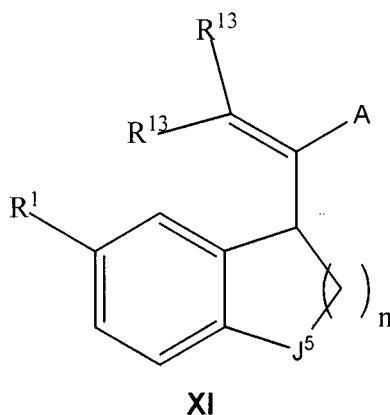
(b) si J⁵ es O, S o -N(R^{6'})-, entonces J es -C- o -C(R^{6'})-;

(c) si m es 0, entonces z no puede ser 0; y

(d) si J es -C- o -C(R^{6'})- y J⁵ es -C(R^{6'})-, entonces R¹ no puede ser cicloalquilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que está representado por la fórmula estructural XI

332



o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable

donde

A es imidazol;

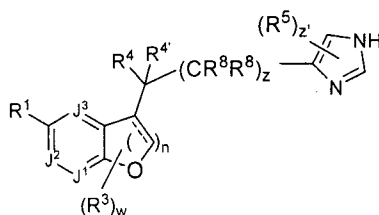
R¹ está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino; -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-O alquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

n es 1 o 2; y

J⁵ es -(CH₂)-, -O-, o -S-.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula estructural VIII

333



Formula VIII

donde:

J¹, J² y J³ are independientemente -N- o -(CR²)-;

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)-amino; -C(O)-alquilamino, -C(O)-dialquilamino, -C(O)-OH, -C(O)-Oalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

w es 0, 1, 2, o 3;

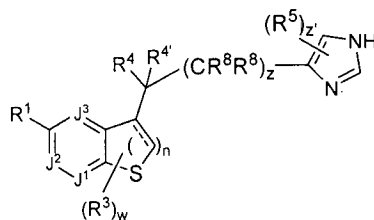
z' es 0, 1, 2, o 3; y

n es 1, 2, o 3,

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula estructural IX

334



Formula IX

donde

J^1 , J^2 y J^3 son independientemente -N- o $-(CR^2)-$;

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, y pirrolidinilo opcionalmente sustituido, donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)-$ amino; $-C(O)-$ alquilamino, $-C(O)-$ dialquilamino, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O$ alquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, y heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos 1 a 3 veces con alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, y haloalcoxi;

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

w es 0, 1, 2, o 3;

z' es 0, 1, 2, o 3; y

n es independientemente 1, 2, o 3,

o una sal, éster, solvato o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

330

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

o una sal o solvato farmacéuticametne aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, o solvato del mismo

farmacéuticamente aceptable y por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde dichos agentes terapéuticos adicionales están seleccionados del grupo que consiste en glucoesteroides, inhibidores de PDE-4, agentes anti-muscarínicos, cromolin sodio, antagonistas del receptor H_1 , agonistas de $5-HT_1$, NSAIDs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agonistas del receptor de angiotensina II, β -bloqueadores, β -agonistas, antagonistas de leucotrieno, diuréticos, antagonistas de aldosterona, agentes ionotrópicos, péptidos natriuréticos, agentes para el control del dolor, agentes anti-ansiolíticos, agentes anti-migraña, y agentes terapéuticos apropiados para el tratamiento de afecciones cardíacas, trastornos psicóticos y glaucoma.

19. Un método para el tratamiento de una o más condiciones asociadas con receptores adrenérgicos α_2C , que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, éster, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, donde las afecciones están seleccionadas del grupo que consiste en rinitis alérgica, congestión, dolor, diarrea, glaucoma, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, trastornos maníacos, depresión, ansiedad, migraña, estrés inducido por incontinencia urinaria, daño neuronal causado por isquemia, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad causado por déficit de atención y síntomas de diabetes.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, donde la afección es congestión.

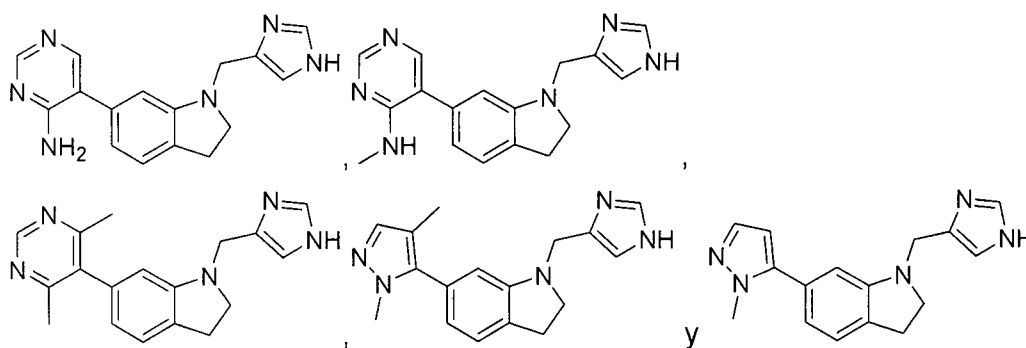
337

22. El método de la reivindicación 21, donde la congestión está asociada con rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, rinitis medicamentosa, sinusitis, rinosinusitis aguda, o rinosinusitis crónica o la congestión está asociada con un resfrío común.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 20, donde la afección es dolor.

24. El método de la reivindicación 23, donde el dolor está asociado con neuropatía, inflamación, artritis, diabetes.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

p. de: Schering Corporation

338

RESUMEN DE LA INVENCION

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una nueva clase de compuestos biarilo como inhibidores de agonistas del receptor adrenérgico α_2C , métodos para la preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas conteniendo uno o más de dichos compuestos, métodos para la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos de tratamiento, prevención e inhibición, o mejoramiento de una o más afecciones asociadas con los receptores adrenérgicos α_2C , usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/100456 A3

(51) International Patent Classification:

| | |
|------------------------------|-------------------------------|
| <i>C07D 233/10</i> (2006.01) | <i>C07D 409/14</i> (2006.01) |
| <i>C07D 401/14</i> (2006.01) | <i>C07D 413/14</i> (2006.01) |
| <i>C07D 403/06</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4035</i> (2006.01) |
| <i>C07D 403/10</i> (2006.01) | <i>A61P 31/10</i> (2006.01) |
| <i>C07D 403/14</i> (2006.01) | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |
| <i>C07D 405/14</i> (2006.01) | <i>A61P 9/00</i> (2006.01) |
| <i>C07D 407/14</i> (2006.01) | <i>A61P 25/22</i> (2006.01) |

08807 (US). **BERLIN, Michael, Y.** [RU/US]; 14 Hendrick Road, Flemington, New Jersey 08822 (US). **CIESLA, Stephanie, L.** [US/US]; 2 Albert Avenue, Morristown, New Jersey 07960 (US). **HUANG, Chia-yu** [US/US]; 319 Oak Lane, Princeton Junction, New Jersey 08550 (US). **LIANG, Bo** [CN/US]; 239 Bromley Place, East Brunswick, New Jersey 08816 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/001765

(22) International Filing Date:

11 February 2008 (11.02.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/901,045 13 February 2007 (13.02.2007) US

(71) Applicants (*for all designated States except US*): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US). **PHARMACOPEDIA, INC.** [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **DE LERA RUIZ, Manuel** [ES/US]; 1236 Magnolia Lane, Branchburg, New Jersey 08876 (US). **MCCORMICK, Kevin, D.** [US/US]; 15 Brookfield Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 (US). **BOYCE, Christopher, W.** [US/US]; 71 Bonnell Street, Flemington, New Jersey 08822 (US). **ASLANIAN, Robert, G.** [US/US]; 144 Philip Drive, Rockaway, New Jersey 07866 (US). **YU, Younong** [CN/US]; 280 Bromley Place, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). **MANGIARACINA, Pietro** [US/US]; 4 Montclair Avenue, Monsey, New York 10952 (US). **ZHENG, Junying** [CN/US]; 49 Wexford Way, Bridgewater, New Jersey

(74) Agent: **RUSSELL, Mark, W.**; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(88) Date of publication of the international search report:
6 November 2008

(54) Title: FUNCTIONALLY SELECTIVE ALPHA2C ADRENORECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: In its many embodiments, the present invention provides a novel class of biaryl compounds as inhibitors of γ 2C adrenergic receptor agonists, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more conditions associated with the γ 2C adrenergic receptors using such compounds or pharmaceutical compositions.

339

WO 2008/100456 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/001765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/10 C07D401/14 C07D403/06 C07D403/10 C07D403/14
C07D405/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/4035
A61P31/10 A61P29/00 A61P9/00 A61P25/22

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|----------------------------|
| X | WO 02/068411 A (AVENTIS PHARMA SA [FR];
RIOU JEAN-FRANCOIS [FR]; MARATRAT MICHEL
[FR];) 6 September 2002 (2002-09-06)
pages 5,8; examples 1,5-10
----- | 1-3,5-7,
9-11,
16-18 |
| X | BAGLEY ET AL: "SYNTHESIS AND
.ALPHA.2-ADRENERGETIC ACTIVITIES OF
IMIDAZOLE AND IMIDAZOLIDINE ANALOGS"
MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHAUSER,
BOSTON, US,
vol. 4, no. 5,
1 January 1994 (1994-01-01), pages
346-364, XP008071818
ISSN: 1054-2523
page 350; compounds 22-23

-/- | 1-25 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2008

Date of mailing of the international search report

12/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/001765

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X | WO 2007/024944 A (SCHERING CORP [US];
PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY [US];
MCCORMICK KEVIN) 1 March 2007 (2007-03-01)
page 50; compound 8C
----- | 1-25 |
| P, X | WO 2007/024949 A (SCHERING CORP [US];
PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY [US];
MCCORMICK KEVIN) 1 March 2007 (2007-03-01)
page 54; compound 16
----- | 1-25 |
| P, X | WO 2007/084391 A (AMGEN INC [US]; ZENG
QINGPING [US]; ALLEN JOHN G [US]; BOURBEAU
MATTHE) 26 July 2007 (2007-07-26)
page 265; compound 73
----- | 1-25 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/001765

3472

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19-24 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 report covers 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/US2008/001765

| Patent document
cited in search report | | Publication
date | Patent family
member(s) | Publication
date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02068411 | A | 06-09-2002 | AT 303380 T | 15-09-2005 |
| | | | DE 60205872 D1 | 06-10-2005 |
| | | | DE 60205872 T2 | 08-06-2006 |
| | | | DK 1366038 T3 | 19-12-2005 |
| | | | EP 1366038 A1 | 03-12-2003 |
| | | | ES 2244751 T3 | 16-12-2005 |
| | | | FR 2821358 A1 | 30-08-2002 |
| | | | PT 1366038 T | 30-11-2005 |
| | | | US 2004110770 A1 | 10-06-2004 |
| WO 2007024944 | A | 01-03-2007 | AR 056043 A1 | 12-09-2007 |
| | | | AU 2006283104 A1 | 01-03-2007 |
| | | | CA 2620171 A1 | 01-03-2007 |
| | | | EP 1945626 A1 | 23-07-2008 |
| | | | KR 20080039982 A | 07-05-2008 |
| WO 2007024949 | A | 01-03-2007 | AR 057771 A1 | 19-12-2007 |
| | | | AU 2006283109 A1 | 01-03-2007 |
| | | | CA 2620173 A1 | 01-03-2007 |
| | | | EP 1934203 A2 | 25-06-2008 |
| | | | KR 20080037070 A | 29-04-2008 |
| WO 2007084391 | A | 26-07-2007 | AR 059064 A1 | 12-03-2008 |
| | | | AU 2007207743 A1 | 26-07-2007 |
| | | | UY 30098 A1 | 31-10-2007 |

343



PCT

[✓]

[]

- 14

[1]

[4]

[]

[N]

INCOMPLETA [1]

[]

- []

[]

[3]

15

[]

INCOMPLETA []

]

- []

[]

[]

[]

INCOMPLETA []

Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDCO

 No. 09-084449- -00000-0000

No. 09-084449- -00000-0000
Fecha: 2009-08-12 17:45:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 343

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 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
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION
PHARMACOEPIA LLC

| | | |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. | 9 84449 |
| | Solicitud internacional | PCT/US2008/001765 |
| | Fecha inicio fase nacional | 13/09/2009 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 11095 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, 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.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 84449



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 OCT. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

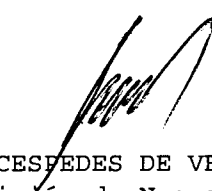
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION
PHARMACOEPIA LLC

| | | |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. | 9 84449 |
| | Solicitud internacional | PCT/US2008/001765 |
| | Fecha inicio fase nacional | 13/09/2009 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 11096 |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 OCT. 2009
adpall