

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612287-6 A2**



* B R P I O 6 1 2 2 8 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 26/06/2006
(43) Data da Publicação: 15/03/2011
(RPI 2097)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 233/54
C07D 409/04
C07D 401/04
A61K 31/4164
A61P 3/10

(54) Título: **COMPOSIÇÃO PARA USO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ATRAVÉS DA MEDICINA NUCLEAR E MÉTODOS DE USO E PARA MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE RECEPTOR NUCLEAR**

(30) Prioridade Unionista: 25/06/2005 US 60/694,372, 10/11/2005 US 60/736,120, 10/11/2005 US 60/736,120, 25/06/2005 US 60/694,372

(73) Titular(es): EXELIXIS, INC.

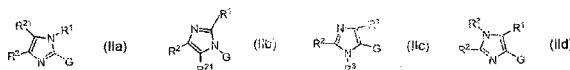
(72) Inventor(es): BRENTON T. FLATT, BRETT B. BUSH, EDWIN SCHWEIGER, MICHAEL CHARLES NYMAN, RAJU MOHAN, RICHARD D MARTIN, SHAO-PO LU, TIE-LIN WANG, WILLIAM C. STEVENS, JR., XIAO-HUI GU, YINONG XIE

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2006024757 de 26/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/002563 de 04/01/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO PARA USO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ATRAVÉS DA MEDICINA NUCLEAR E MÉTODOS DE USO E PARA MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE RECEPTOR NUCLEAR. O presente pedido apresenta fórmulas de compostos da invenção tais como as fórmulas Ila, I Ib, I Ic ou I Id, e seus, farmacêuticamente aceitáveis, sais, isômeros e produtos deles derivados, úteis como moduladores de atividade do receptor X do fígado, onde R¹, R², R²¹, R³ e G são definidos. Composições farmacêuticas que os contenham e os métodos de preparo e uso são também revelados.



**COMPOSIÇÃO PARA USO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS
ATRAVÉS DA MEDICINA NUCLEAR E MÉTODOS DE USO E PARA
MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE RECEPTOR NUCLEAR
REFERÊNCIAS CRUZADAS PARA APLICAÇÕES AFINS**

5 Este pedido reivindica benefícios do Pedidos Provisórios Números 60/694,372 e 60/736,120, depositado nos EUA, em 27 de junho de 2005 e em 10 de novembro de 2005, cujos conteúdos estão incorporados a este por referência.

Campo da Invenção

10 Esta invenção relata compostos que modulam a atividade dos receptores X do fígado (LXRs). A invenção também relata composições farmacêuticas incluindo os compostos da invenção e métodos de utilização destas composições para modulação da atividade do receptor X do fígado. Em particular, isômeros imidazol e derivados são providos para modulação da atividade do LXRs.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 **Receptores Nucleares**

Receptores nucleares é a super família de proteínas reguladoras que são afins estruturalmente e funcionalmente e são receptores, por ex.: esteróides, retinóides, vitamina D e hormônios da tireóide (ver, ex., Evans (1988) *Science* 240:889-895). Estas proteínas combinam, no lado próximo, elemento ativo nos promotores de seus genes alvos e gene regulador, manifestada na resposta dos ligandos para os receptores.

20 Receptores nucleares podem ser classificados com base em suas propriedades de ligação do DNA (ver, ex., Evans, *supra* e Glass (1994) *Endocr. Rev.*15:391-407). Por exemplo, uma classe de receptores nucleares inclui o glicocorticóide, estrogênio, erogênio, progestina e mineralocóide receptores que ligam, tanto homo-dímeros para elemento de resposta de hormônios (HREs) organizados, como para repetições invertidas (ver, ex., Glass, *supra*). A segunda classe de receptores inclui aqueles ativados por ácido retinóico, hormônio da tireóide, vitamina D₃, ácido graxo, proliferados de peroxissomo (*i.e.*, receptores ativado de proliferados de peroxissomo ou PPARs) e ecdisone, ligado para HREs como hétero-dímeros com um associado comum, o receptor retinoso X (*isto é*, RXRs, também
25 como a 9-*cis* ácido retinóico receptores; ver, ex., Levin *et al.* (1992) *Nature* 355:359-361 e Heyman *et al.* (1992) *Cell* 68:397-406).
30

RXRs são os únicos entre os receptores nucleares que ligam DNA como um homo-dímero e são requeridos como um hétero-dimérico associado para um número de receptores nucleares para ligar DNA (see, ex., Mangelsdorf *et al.* (1995) *Cell* 83:841-850). Os

últimos receptores denominam a classe II de sub família de receptores nucleares, inclui muitos que são estabelecidos ou comprometidos com importantes reguladores da expressão do gene.

Existem três genes RXR (ver, ex., Mangelsdorf *et al.* (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), codificados para RXR α , β , e γ , todos que são habilitados para hetero-dímeroize com qualquer dos receptores classes II, embora estes apareçam para ser preferência para distintos RXR subtipos por receptor associado *in vivo* (ver, ex., Chiba *et al.* (1997) *Mol. Cell. Biol.* 17:3013-3020). No fígado adulto, RXR α é o mais abundante dos três RXRs (ver, ex., Mangelsdorf *et al.* (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), que pode ter um proeminente papel nas funções hepáticas que envolvem regulação por receptores nucleares da classe II. Ver também, Wan *et al.* (2000) *Mol. Cell. Biol.* 20:4436-4444.

Receptores Nucleares não Comercializados

Incluído na super família de receptores nucleares, as proteínas reguladoras são receptores nucleares para os quais o ligando é conhecido e aqueles ligam os conhecidos ligandos. Receptores nucleares que estão incluídos na última categoria são referidos como medicamentos receptores nucleares. A pesquisa para ativadores para medicamento receptor conduz para a descoberta antecipadamente de caminhos desconhecidos (ver, ex., Levin *et al.*, (1992), *supra* e Heyman *et al.*, (1992), *supra*). Por exemplo, está relatado que os ácidos biliares, que estão envolvidos em processo fisiológico tal como catabolismo do colesterol, são ligandos para o receptor X farneseno (FXR).

Como é conhecido que produtos de metabolismo de ação intermediária atua como regulador transcrito em bactéria e em levedura, tais moléculas podem fornecer funções similares em organismos grandes (ver, ex., Tomkins (1975) *Science* 189:760-763 e O'Malley (1989) *Endocrinology* 125:1119-1120). Por exemplo, um caminho biosintético em eucariotas grandes é o caminho mevalônico, que conduz para a síntese do colesterol, ácidos biliares, porfirina, dolicol, ubiquinona, carotenóides, retinóides, vitamina D, hormônios ésteróide e proteínas farnesiladas.

LXR α e LXR β

O LXR α é predominantemente encontrado no fígado, encontrado em níveis baixos nos rins, intestinos, baço e tecido adrenal (ver, ex., Willy, *et al.* (1995) *Gene Dev.* 9(9): 1033-1045). LXR β é onipresente em mamíferos e foi encontrado em quase todos os tecidos examinados. Os LXRs são ativados por ocorrências naturalmente seguras, derivadas de oxidação do colesterol (ver, ex., Lehmann, *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272(6): 3137-3140). O

LXR α é ativado por oxicolesterol e promotor do metabolismo do colesterol (Peet et al. (1998) Cell 93:693-704). Estes LXRs aparecem para executar a função, ex., metabolismo do colesterol (ver, ex., Janowski, et al. (1996) Nature 383:728-731).

Receptor nuclear e Doença

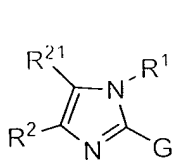
5 Receptor nuclear ativo implica em uma variedade de doenças e desordens, incluindo, mas não limitando para, hipercolesterolemia (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 00/57915), osteoporose e deficiência de vitamina (ver, ex., U.S. Patent No. 6,316,5103), hiperlipoproteinemia (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 01/60818), hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia e diabetes mellitus (ver, 10 ex., International Patent Application Publication No. WO 01/82917), aterosclerose e cálculo biliar (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 00/37077), desordens da pele e membrana mucosa (ver, ex., U.S. Patent Nos. 6,184,215 e 6,187,814, e International Patent Application Publication No. WO 98/32444), acne (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 00/49992), e câncer, doença de Parkinson e doença de 15 Alzheimer (see ex., International Patent Application Publication No. WO 00/17334). Atividades de receptores nucleares incluem LXRs, FXRs e PPARs e remédio receptor nuclear implicados no processo fisiológico incluindo, mas não limitando para, biosíntese do ácido biliar, metabolismo ou catabolismo do colesterol e modulação do colesterol 7 α -hidroxilase gene (CYP7A1) transcrição (ver, ex., Chiang et al. (2000) J. Biol. Chem. 20 275:10918-10924), HDL metabolismo (ver, ex., Urizar et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317 e International Patent Application Publication No. WO 01/03705), e acréscimo do efluxo do colesterol e da expressão da bandagem de ATP cassette transportados por proteína (ABC1) (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 00/78972).

25 Portanto, existe a necessidade de processos para modular a atividade de receptores nucleares para compostos e composições, incluindo LXRs, FXRs, PPARs e remédios receptores nucleares. Tais compostos são usados no tratamento, prevenção, inibição ou melhoria de um ou mais sintomas das doenças ou desordens na qual o receptor nuclear está envolvido.

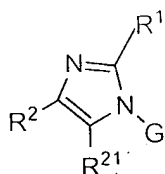
30

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

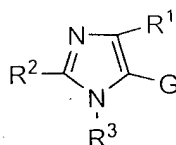
Em um aspecto, a presente invenção relata um composto de acordo com as fórmulas seguintes: IIa-d,



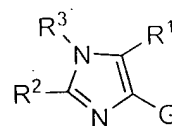
IIa



IIb



IIc



IIId

ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, que são usados usualmente como moduladores da atividade do receptor X do fígado (LXR), onde R¹, R², R²¹, R³, e G são definidos neste documento.

5 Compostos para uso em composições e processos para modular a atividade de receptores nucleares são fornecidos, em particular, compostos da invenção que são convenientes para modular receptores X do fígado, LXR α e LXR β , FXR, PPAR e/ou remédio receptor nuclear.

10 Em uma concretização, os compostos apresentados são agonistas do LXR. Em outra concretização, os compostos apresentados são antagonistas do LXR. Agonistas que apresentam eficácia baixa são, em certas concretizações, antagonistas.

15 Um outro aspecto desta invenção direciona para processos de tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria dos sintomas da doença ou desordens que é modulada ou afetada por atividade do receptor nuclear ou nas quais a atividade do receptor nuclear está envolvida, compreendendo administração para o indivíduo que disto necessita de quantidade terapêuticamente efetiva dos compostos das fórmulas IIa, IIb, IIc, ou IIId, ou seus derivados aceitáveis farmacêuticamente.

20 Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de redução dos níveis de colesterol, consistindo em administrar para o indivíduo que disto necessita de quantidade dos compostos das fórmulas IIa, IIb, IIc ou IIId, ou seus derivados aceitáveis farmacêuticamente para uma efetiva redução do nível de colesterol

25 Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doença ou desordem que é afetada por colesterol, triglicérideo, ou níveis de ácido biliar, consistindo em administrar para o indivíduo que disto necessita de uma quantidade terapêuticamente efetiva do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou IIId, ou seus derivados aceitáveis farmacêuticamente.

Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de modulação da atividade do receptor nuclear, compreendendo por em contato o receptor nuclear com um composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou IIId, ou seus derivados aceitáveis farmacêuticamente

Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de modulação do metabolismo do colesterol, abrangendo administrar uma quantidade efetiva para a modulação do metabolismo do colesterol do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados farmacologicamente aceitáveis.

5 Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de tratamento, prevenção, inibição, melhoria de um ou mais sintomas de hipocolesterolemia em indivíduo que disto necessita, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente efetiva do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados farmacologicamente aceitáveis.

10 Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de ampliação do efluxo do colesterol de células de um órgão, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para ampliação do efluxo do colesterol do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados farmacologicamente aceitáveis. Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processar o aumento da expressão do ATP-Ligando Cassette (ABC1) nas

15 células do órgão, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para aumentar a expressão ABC1 do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados farmacologicamente aceitáveis.

Um outro aspecto desta invenção está direcionado para processos in vitro para alteração da atividade do receptor nuclear, compreendendo contactar o receptor nuclear com

20 um composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados farmacologicamente aceitáveis.

Outro aspecto desta invenção está direcionado para processos de redução dos níveis de colesterol num indivíduo que disto necessita, que compreende em administrar uma quantidade, do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados

25 farmacologicamente aceitáveis que seja efetiva para redução do nível de colesterol.

Um outro aspecto desta invenção está direcionado para composições farmacêuticas consistindo de um portador aceitável farmacologicamente, excipiente e/ou diluente e um composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d.

Um outro aspecto desta invenção está direcionado para ordenar o transporte de

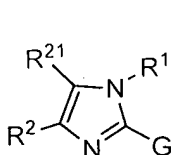
30 colesterol e vias com sinal inflamatório que implicam em patologia de doença humana incluindo aterosclerose e doenças associadas tais como infarto do miocárdio e isquemia acidente vascular cerebral no indivíduo que disto necessita, compreendendo em administrar uma quantidade do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou II d, ou seus derivados

farmaceuticamente aceitáveis que seja efetiva para regular o transporte de colesterol e vias com sinal inflamatório.

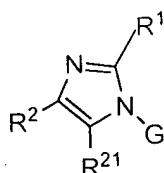
Um outro aspecto desta invenção está direcionado para tratamento da síndrome do metabolismo que compreende o conjunto de desordens do metabolismo do corpo incluindo obesidade, hipertensão e resistência à insulina e diabetes incluindo tratamento de doenças resultantes do compromisso entre metabolismo e imunidade incluindo aterosclerose e diabetes tão bem quanto desordens auto-imune e doenças num indivíduo que disto necessita, compreendendo administrar a quantidade terapeuticamente efetiva do composto das fórmulas IIa, IIb, IIc ou IId, ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

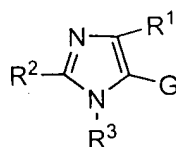
Na primeira concretização, a presente invenção proporciona um composto de acordo com uma das seguintes fórmulas,



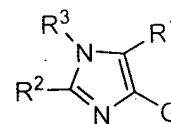
IIa



IIb



IIc



IId

ou um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, ou pró-medicação desses, aqui apresentados,

(A) R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é a ligação $L^5-L^6-L^5$, ou $-L^6-L^5-L^6$, onde

cada L^5 é independentemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_6)

cicloalquil, ou (C_1-C_6) haloalquil; e

cada L^6 é independentemente $-CS-$, $-CO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-CON(R^{11})-$, $-CONR^{11}N(R^{11})-$, $-C(=NR^{11})-$, $-C(=NOR^{11})-$, ou $-C(=NN(R^{11})_2)-$, $-aril-$, $-C_3-C_8$ cicloalquil-, $-heteroaril-$, ou $-heterociclo-$,

onde o aril, cicloalquil, heteroaril, ou heterociclo I é opcionalmente

substituído com um ou mais R^{14} ;

ou cada L^6 é independentemente C_2-C_6 alidil,

onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompido por $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$,

-O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-,
-OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰); e

R⁵ é aril, heterociclo I, heteroaril, -(C₃-C₆) cicloalcil, -C, ou -B-C, onde

B é -[C(R¹⁵)₂]_m- ou -C₃-C₈ cicloalcil; e

5 C é halógeno, -C₁-C₆ alcil, -C₁-C₆ haloalcil, -SO₂R¹¹, -SR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂,
-SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, ou -N(R¹¹)₂,

onde R⁵ é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a}, onde

10 cada R^{5a} é independentemente halógeno, nitro, heteroaril, heterociclo I, C₂-C₆
alcênio, C₂-C₆ alcinil, C₃-C₈ cicloalcil, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈
cicloalcênio)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₂-C₆ alcênio-, aril, arilalcil, ariloxi,
ariloxiariyl, arilC₁₋₆ alcoxi, C₁-C₆ alcil, C₁-C₆ haloalcil, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, N₃,
SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂,
CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹, ou
N(R¹¹)₂, onde

15 cada R^{5a} é opcionalmente substituído com um ou mais grupos que são
independentemente -alógeno, -C₁-C₆ alcil, ariloxi C₀₋₆ alcilSO₂R¹¹, C₀₋₆
alcilCOOR¹¹, C₀₋₆ alcoxiaril, C₁-C₆ haloalci -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -N₃,
-SO₂R¹¹, -COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹,
-CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹CON(R¹¹)₂,
20 -NR¹¹COOR¹¹, ou -N(R¹¹)₂;

R² e R²¹ são L³-R⁷, onde

cada L³ é independentemente a ligação ou -(CH₂)_m-V¹-(CH₂)_n-, onde
n é 0-6;

25 V¹ é -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-,
-C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -OCO-, -CO-, -CS-,
-CONR¹⁰-, -C(=N-R¹¹)-, -C(=N-OR¹¹)-, -C[=N-N(R¹¹)₂], -CO₂-, -OC(=O)-,
-OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -SO₂N(R¹⁰)-, -NR¹⁰CONR¹⁰-,
-NR¹⁰CSNR¹⁰-, C₃-C₆ciclo alcil, ou C₃-C₆ ciclohaloalcil;

ou cada L³ é independentemente C₂-C₆ alidil,

30 onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-,
-C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-,
-N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-,
-OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰)-; e

cada R^7 é independentemente hidrogênio, halógeno, nitro, aril, heteroaril, heterociclo, -Z, -Y-Z, ou -X-Y-Z, onde

X é -O-;

Y é $-\text{[C(R}^{15})_2]_m-$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio, ou $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil; e

5

Z é -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, $-\text{C(=O)N(R}^{11})_2$, $-\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{C(=N-OH)R}^{11}$, $-\text{C(=S)N(R}^{11})_2$, -CN, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{C(=O)N(R}^{11})\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{C(=O)N(R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC(=O)-R}^{11}$, ou $-\text{OC(=O)-N(R}^{11})_2$,

onde R^7 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{7a} , onde

R^{7a} é halógeno, haloaril, ariloxi, aralkiloxi, ariloxialcil, aril $\text{C}_0\text{-C}_6$ alcilcarboxi, $\text{C(R}^{11})=\text{C(R}^{11})\text{-COOH}$, aril, heteroaril, heterociclo, heterocicloxi, heteroariloxi, -Z', -Y'-Z', ou -X'-Y'-Z', onde

10

X' é -O-;

Y' é $-\text{[C(R}^{15})_2]_m-$ ou $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil; e

15

Z' é -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, $-\text{C(=O)N(R}^{11})_2$, $-\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{N(R}^{11})\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{11})\text{C(=O)R}^{11}$, -CN, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{C(=O)N(R}^{11})\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{C(=O)N(R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC(=O)-R}^{11}$, $-\text{OC(=O)-OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11})\text{C(=O)-R}^{11}$, ou $-\text{N(R}^{11})\text{S(=O)}_2\text{R}^{11}$,

onde cada R^{7a} é opcionalmente substituído com um ou mais R^8 ,

onde cada R^8 é independentemente halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil (OR^{11}) , $\text{C}_0\text{-C}_6$ alcil OR^{11} , $\text{C}_0\text{-C}_6$ alcil $\text{CON(R}^{11})_2$, $\text{C}_0\text{-C}_6$ alcil COR^{11} , $\text{C}_0\text{-C}_6$ alcil COOR^{11} , ou $\text{C}_0\text{-C}_6$ alcil SO_2R^{11} ,

20

transmitido que R^2 e R^{21} não são simultaneamente hidrogênio,

R^3 é $-\text{L-R}^6$, onde

L é uma ligação, $-\text{X}^3\text{-(CH}_2)_n\text{-X}^3-$, $-\text{(CH}_2)_m\text{-X}^3\text{-(CH}_2)_n-$ ou $-\text{(CH}_2)_{1+w}\text{-Y}^3\text{-(CH}_2)_w-$, onde

25

n é 0-6; cada w é independentemente 0 - 5; e

cada X^3 é independentemente a ligação, $-\text{C(R}^{11})_2-$, $-\text{C(R}^{11})_2\text{C(R}^{11})_2-$, $-\text{C(R}^{11})=\text{C(R}^{11})-$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$, -CO-, -CS-, $-\text{CONR}^{10}-$, $-\text{C(=N)(R}^{11})-$, $-\text{C(=N-OR}^{11})-$, $-\text{C[=N-N(R}^{11})_2]$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{SO}_2-$, ou $-\text{SO}_2\text{N(R}^{10})-$; e

Y^3 é -O-, -S-, $-\text{NR}^7-$, $-\text{N(R}^{10})\text{CO-}$, $-\text{N(R}^{10})\text{CO}_2-$, -OCO-, $-\text{OC(=O)N(R}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}-$, $-\text{N(R}^{10})\text{SO}_2-$, ou $-\text{NR}^{10}\text{CSNR}^{10}-$;

30

ou L é C_{2-6} cadeia alidil onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por $-\text{C(R}^{11})_2-$, $-\text{C(R}^{11})_2\text{C(R}^{11})_2-$, $-\text{C(R}^{11})=\text{C(R}^{11})-$, $-\text{C(R}^{11})_2\text{O-}$, $-\text{C(R}^{11})_2\text{NR}^{11}-$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$, -O-, -S-,

$-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$,
 $-N(R^{10})SO_2-$, ou $-SO_2N(R^{10})$; e

R^6 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, aril, C_3-C_8 cicloalcil, heteroaril, heterociclol, $-CN$,
 $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$,

5 $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, onde

o aril, heteroaril, cicloalcil, ou heterociclol é opcionalmente substituído com um ou
 mais R^{6a} , onde

cada R^{6a} é independentemente $-Z''$, $-Y''-Z''$, ou $-X''-Y''-Z''$, onde

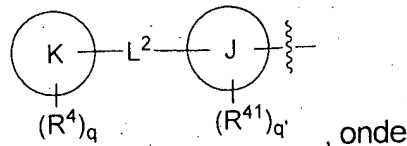
X'' é $-O-$;

10 Y'' é $[C(R^{15})_2]_m-$, $-C_2-C_6$ alcênio, C_3-C_8 cicloalcil, heterociclo, aril, ou heteroari,
 onde

o aril, heteroari, cicloalcil, ou heterociclol é opcionalmente substituído
 com pelo menos um grupo que é cada um independentemente Z'' ;

15 Z'' é H , $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-N(R^{11})_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$,
 $-N(R^{11})C(=O)N(R^{11})_2$, $-OC(=O)-OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$,
 $-OC(=O)-N(R^{11})_2$, ou $-N(R^{11})COOR^{11}$; e

G é um grupo da fórmula,



J é aril, heteroaril, ou ausente;

K é aril, heteroaril, ou ausente;

definido que

(i) se K é ausente, então q é 1 e R^4 é diretamente ligado para L^2 ; e

25 cada R^4 e R^{41} é independentemente halógeno, oxo, nitro, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$,
 ariloxi, aralkloxi, ariloxialcil, aril C_0-C_6 alcilcarboxi, aril, heteroaril, heterociclol,
 heteroariloxi, heterociclioxi, $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

D é $-O-$;

E é $[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_8$ cicloalcil; e

30 G^1 é C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$,
 $-OCON(R^{11})_2$, $-OCOOR^{11}$, $-N_3$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$,
 $-NR^{11}COOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SOR^{11}$, ou $-SR^{11}$,

onde cada R^4 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{4a} ,

onde cada R^{4a} é independentemente halógeno, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_1 - C_6 alcoxiaril, aril C_0 - C_6 alcilcarboxi, -G', -E'-G', ou -D'-E'-G', onde

D' é -O-;

E' é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3$ - C_8 cicloalcil-; e

G' é -H, -alógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$,

L^2 é uma ligação ou $-[C(R^{15})_2]_m-V^2-[C(R^{15})_2]_n-$, onde

V^2 é independentemente $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CON(R^{11})-$, $-CON(R^{11})O-$, $-CO-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-NR^{10}CONR^{10}-$, $-NR^{10}CSNR^{10}-$, C_3 - C_6 ciclo alcil-, ou C_3 - C_6 ciclohaloalcil,

ou V^2 é C_{2-6} alidil,

onde cadeia alidil é opcionalmente interrompido por $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, -O-, -S-, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CON(R^{11})-$, $-CON(R^{11})O-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$ ou $-SO_2N(R^{10})-$;

ou V^2 é aril, heteroaril, ou heterociclol, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais R^9 , onde

cada R^9 é independentemente halógeno, C_1 - C_6 haloalcil, C_1 - C_6 alcil, C_1 - C_6 alciloxi, C_0 - C_6 alcil ou C_1 - C_6 alcil $COOR^{11}$;

cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5,

definido que q é 0 se e somente se K não é fenil; e

q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

cada R^{10} é independentemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$;

cada R^{11} é independentemente -hidrogênio, $-C_1$ - C_6 alcil, C_2 - C_6 alcênio, C_2 - C_6 alcinil, C_3 - C_8 cicloalcil, $(C_3$ - C_8 cicloalcil)- C_1 - C_6 alcil-, $(C_3$ - C_8 cicloalcênio)- C_1 - C_6 alcil-, $(C_3$ - C_8 cicloalcil)- C_2 - C_6 alcênio-, $-C_1$ - C_6 haloalcil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1$ - $C_6)$ alcil-aril, heteroaril, $-(C_1$ - $C_6)$ alcil-heteroaril, heterociclol, ou $-(C_1$ - $C_6)$ alcil-heterociclol,

onde qualquer dos R^{11} é opcionalmente substituído com um ou mais de R^{12} ;

5 cada R^{12} é independentemente halógeno; C_1-C_6 haloalcil, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, $(C_0-C_6 \text{ alcil})C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alcil OR^{13} , C_0-C_6 alcil COR^{13} , C_0-C_6 alcil SO_2R^{13} , C_0-C_6 alcil $CON(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0-C_6 alcil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil SR^{13} , C_0-C_6 haloalcil OR^{13} , ariloxi, aralcoxi, ariloxialcil, C_{0-6} alkoxiaril, aril C_{0-6} alcilcarboxi, $-C_0-C_6$ alcil $N(R^{13})_2$, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_{0-6}$ alcil $COOR^{13}$;

10 cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, C_3-C_8 cicloalcil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, ou $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-;

cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, C_1-C_6 haloalcil, C_0-C_6 alcil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0-C_6 alcil OR^{11} , ou C_0-C_6 alcil $COOR^{11}$; e

(B) definido que

15 (i) quando L^2 é a ligação, ambos J e K não são ausentes;

(ii) se o composto se define pela fórmula IIa, então

- a. se J é fenil e K é tienil, furil, ou tiazol e q é 0, então R^1 não é 4-(NH_2SO_2)fenil, 4-(NH_2SO_2)-3-fluorofenil, p-(CH_3SO_2)fenil-, ou 4p-(CH_3SO_2)-3-fluorofenil-; e
- b. se R^5 é piridil ou fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} e L^1 é a ligação, então G não é p-(NH_2SO_2)fenil ou p-(CH_3SO_2)fenil-;

20 (iii) se o composto é definido pela fórmula IIc ou IId, então G não é p-(NH_2SO_2)fenil ou p-(CH_3SO_2)fenil-;

(iv) o composto não é 1-(bifenil-4-yl)-2,5-difenil-1H-imidazol.

Em uma concretização, a invenção descreve o composto de acordo com a fórmula

IIa, IIb, IIc, ou IId, onde:

25 R^1 é L^1-R^5 , onde

L^1 é uma ligação, L^5 , L^6 , $-L^5-L^6-L^5$, ou $-L^6-L^5-L^6$, onde

cada L^5 é independentemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

m é 0, 1, 2, 3, ou 4; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, ou

30 (C_1-C_6) haloalcil; e

L^6 é $-CO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-CON(R^{11})-$, $-C_3-C_6$ cicloalcil-, ou -heterociclol-,

onde o cicloalcil, ou heterociclol é opcionalmente substituído com um ou

mais R^{14} ; e

R^5 é aril, heterociclol, heteroaril, $-C$, ou $-B-C$, onde

B é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ ou $-\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalcil; e

C é halógeno, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, ou $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil;

onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , onde

5 cada R^{5a} é independentemente halógeno, nitro, heteroaril, heterociclol, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcinil, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcênio)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil)- $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio-; aril, arilalcil, ariloxi, ariloxiaril, aril C_{1-6} alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalcil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ou $\text{N}(\text{R}^{11})_2$, onde

10 cada R^{5a} é opcionalmente substituído com um ou mais grupos que independentemente são -alógeno, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, ariloxi C_{0-6} alcil SO_2R^{11} , C_{0-6} alcil COOR^{11} , C_{0-6} alcoxiaril, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $-\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

R^2 é $\text{L}^3\text{-R}^7$, onde L^3 é a ligação; e

R^7 é halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-\text{Z}$, ou $-\text{Y-Z}$, onde

20 Y é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ ou $-\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalcil; e

Z é $-\text{H}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, ou $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$;

onde R^7 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{7a} , onde

R^{7a} é halógeno $-\text{Z}'$, $-\text{Y}'\text{-Z}'$, ou $-\text{X}'\text{-Y}'\text{-Z}'$, onde

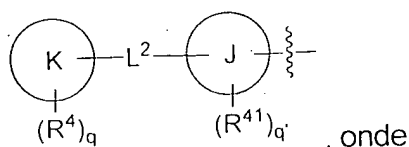
25 X' é $-\text{O}$;

Y' é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ ou $-\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalcil; e

Z' é $-\text{H}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$;

30 R^{21} e R^3 são cada um independentemente hidrogênio, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil; e

G é um grupo da fórmula,



J é aril ou heteroaril;

K é aril ou heteroaril; e cada R^4 e R^{41} é independentemente halógeno, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, aril C_{0-6} alcilcarboxi, aril, heteroaril, heterociclol, heteroariloxi, heterocicloloxi, $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

D é $-O-$;

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$,

L^2 é uma ligação;

q é 1, 2, ou 3; e

q' é 0, 1, 2, ou 3;

cada R^{10} é independentemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$;

15 cada R^{11} é independentemente $-$ hidrogênio, $-C_1-C_6$ alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, ou $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-; C_1-C_6 alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-, $-C_3-C_8$ cicloalcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alcil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alcil-heteroaril, heterociclol, ou $-(C_1-C_6)$ alcil-heterociclol,

onde qualquer dos R^{11} é opcionalmente substituído com um ou mais radicais de R^{12} ;

25 cada um R^{12} é independentemente halógeno, C_0-C_6 alcil $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 haloalcil, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, $(C_0-C_6$ alcil) $C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alcil OR^{13} , C_0-C_6 alcil COR^{13} , C_0-C_6 alcil SO_2R^{13} , C_0-C_6 alcil $CON(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0-C_6 alcil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil SR^{13} , C_0-C_6 haloalcil OR^{13} , ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_0-C_6 alkoxiaril, aril C_{0-6} alcilcarboxi, C_0-C_6 alcil, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_{0-6}$ alcil $COOR^{13}$;

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, ou $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-; e

30 cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, C_1-C_6 haloalcil, C_0-C_6 alcil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0-C_6 alcil OR^{11} , ou C_0-C_6 alcil $COOR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção descreve o composto de acordo com a fórmula Ila, IIb, IIc, ou IId, onde:

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é uma ligação, $-C_3-C_8$ cicloalcil- ou L^5 , onde

5 Cada L^5 é independentemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

m é 0, 1, 2, ou 3; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, ou (C_1-C_6) haloalcil; e

R^5 é aril, heterociclol, heteroaril, $-C$, ou $-B-C$, onde

10 B é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil-; e

C é $-C_1-C_6$ alcil ou $-C_1-C_6$ haloalcil;

onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , onde

15 cada R^{5a} é independentemente halógeno, nitro, heteroaril, heterociclol, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-, aril, arilalcil, ariloxi, ariloxiaril, aril C_{1-6} alcoxi, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, C_3-C_6 cicloalcil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $SO_2NR^{11}COR^{11}$, $C\equiv N$, $C(O)OR^{11}$, $CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $OCON(R^{11})_2$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}CON(R^{11})_2$, $NR^{11}COOR^{11}$, ou $N(R^{11})_2$, onde

20 cada R^{5a} é opcionalmente substituído com um ou mais grupos que independentemente são $-$ alógeno, $-C_1-C_6$ alcil, ariloxi, C_{0-6} alcil SO_2R^{11} , C_{0-6} alcil $COOR^{11}$, C_{0-6} alcoxiaril, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-SO_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$;

25

R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é a ligação; e

R^7 é $-Z$ ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil; e

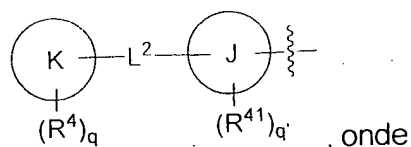
Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$,

30

$-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(=O)-R^{11}$, ou $-OC(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{21} e R^3 são cada um independentemente hidrogênio, halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil; e

G é um grupo da fórmula,



J é aril ou heteroaril;

K é aril ou heteroaril;

5 cada R^4 e R^{41} é independentemente halógeno, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

D é $-O-$;

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$;

L^2 é uma ligação

q 1, 2, ou 3; e

q' é 0, 1, 2 ou 3;

cada R^{10} é independentemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$;

15 cada R^{11} é independentemente $-$ hidrogênio, $-C_1-C_6$ alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-, $-C_3-C_8$ cicloalcil, $-(C_1-C_6)$ alcil- (C_3-C_8) cicloalcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alcil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alcil-heteroaril, heterociclol, ou $-(C_1-C_6)$ alcil-heterociclol,

onde qualquer dos R^{11} é opcionalmente substituído com um ou mais radicais de R^{12} ;

25 cada R^{12} é independentemente halógeno, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 haloalcil, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, $(C_0-C_6$ alcil) $C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alcil OR^{13} , C_0-C_6 alcil COR^{13} , C_0-C_6 alcil SO_2R^{13} , C_0-C_6 alcil $CON(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0-C_6 alcil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil SR^{13} , C_0-C_6 haloalcil OR^{13} , ariloxi, aralcoxi, ariloxialcil, C_0-C_6 alkoxiaril, aril C_0-C_6 alcilcarboxi, C_0-C_6 alcil, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_0-C_6$ alcil $COOR^{13}$;

cada R^{13} é independentemente hidrogênio C_1-C_6 alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, ou $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-;

30 cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, C_1-C_6 haloalcil, C_0-C_6 alcil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0-C_6 alcil OR^{11} , ou C_0-C_6 alcil $COOR^{11}$.

Em uma concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa ou IIb, onde:

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é uma ligação, L^5 , L^6 , $-L^5-L^6-L^5-$, ou $-L^6-L^5-L^6-$, onde

5 cada L^5 é independentemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

m é 0, 1, 2, 3, ou 4; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, ou (C_1-C_6) haloalcil; e

L^6 é $-CO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-CON(R^{11})-$, $-C_3-C_6$ cicloalcil-, ou -heterociclol-,

10 onde o cicloalcil, ou heterociclol é opcionalmente substituído com um ou mais R^{14} ; e

R^5 é aril, heterociclol, heteroaril, $-C$, ou $-B-C$, onde

B é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil-; e

C é halógeno, $-C_1-C_6$ alcil, ou $-C_1-C_6$ haloalcil;

15 onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , onde

20 cada R^{5a} é independentemente halógeno, nitro, heteroaril, heterociclol; C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-, aril, arilalcil, ariloxi, ariloxiaril, aril C_{1-6} alcoxi, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, C_3-C_6 cicloalcil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $SO_2NR^{11}COR^{11}$, $C\equiv N$, $C(O)OR^{11}$, $CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $OCON(R^{11})_2$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}CON(R^{11})_2$, $NR^{11}COOR^{11}$, ou $N(R^{11})_2$, onde

25 cada R^{5a} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos que independentemente são -alógeno, $-C_1-C_6$ alcil, ariloxi C_{0-6} alcil SO_2R^{11} , C_{0-6} alcil $COOR^{11}$, C_{0-6} alcoxiaril, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-SO_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$;

R^2 é $-L^3-R^7$, onde

30 L^3 é uma ligação; e

R^7 é halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil; e

Z é-H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, ou
 $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$;

onde R^7 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{7a} , onde

5 R^{7a} é halógeno, $-Z'$, $-Y'-Z'$, ou $-X'-Y'-Z'$, onde

X' é-O-;

Y' é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil; e

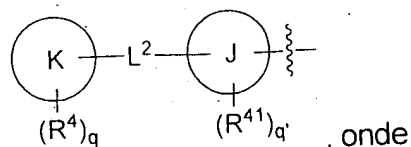
Z' é-H, halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$,

$-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(=O)R^{11}$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, -

10 $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, ou $-N(R^{11})S(=O)_2R^{11}$;

R^{21} é hidrogênio, halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil; e

G é um grupo da fórmula,



J é aril ou heteroaril;

15 K é aril ou heteroaril;

cada R^4 e R^{41} é independentemente halógeno, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, aril C_0-C_6
 alcilcarboxi, aril, heteroaril, heterociclol, heteroariloxi, heterocicloloxi, $-G^1$, $-E-G^1$, ou -

$D-E-G^1$, onde

D é-O-;

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_6$ cicloalcil; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$,

$-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, $-SOR^{11}$,

$-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$,

L_2 é uma ligação;

25 q é 1, 2, ou 3; e

q' é 0, 1, 2, ou 3;

cada R^{10} é independentemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$;

cada R^{11} é independentemente -hidrogênio, $-C_1-C_6$ alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$

cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-, $-C_3-C_8$

30 cicloalcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alcil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alcil-heteroaril,

heterociclol, ou $-(C_1-C_6)$ alcil-heterociclol,

onde qualquer dos R¹¹ é opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R¹²,
 cada R¹² é independentemente halógeno, C₀-C₆alcilN(R¹³)₂, C₁-C₆haloalcil,
 C₁-C₆ alcil, C₁-C₆ alcoxi, (C₀-C₆ alcil)C=O(OR¹³); C₀-C₆ alcilOR¹³, C₀-C₆
 alcilCOR¹³, C₀-C₆ alcilSO₂R¹³, C₀-C₆ alcilCON(R¹³)₂, C₀-C₆ alcilCONR¹³OR¹³,
 5 C₀-C₆ alcilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆ alcilSR¹³, C₀-C₆ haloalcilOR¹³, ariloxi, aralciloxi,
 ariloxialcil, C₀₋₆alkoxiaril, arilC₀₋₆ alcilcarboxi, C₀-C₆ alcil, -NR¹³SO₂ R¹³, ou
 -OC₀₋₆ alcilCOOR¹³;

cada R¹³ é independentemente hidrogênio C₁-C₆ alcil, C₂-C₆ alcênio, C₂-C₆ alcinil, (C₃-C₈
 cicloalcil)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈ cicloalcênio)-C₁-C₆ alcil-, ou (C₃-C₈ cicloalcil)-C₂-C₆ alcênio-; e
 10 cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alcil, C₁-C₆ alcox, halógeno, C₁-C₆ haloalcil, C₀-C₆
 alcilCON(R¹¹)₂, C₀-C₆ alcilCONR¹¹OR¹¹, C₀-C₆ alcilOR¹¹, ou C₀-C₆ alcilCOOR¹¹.

Em uma concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa
 ou IIb, onde:

R¹ é-L¹-R⁵, onde

15 L¹ é uma ligação, -C₃-C₈ cicloalcil-, ou L⁵, onde

cada L⁵ é independentemente -[C(R¹⁵)₂]_m-, onde

m é 0, 1, 2, ou 3; e

cada R¹⁵ independentemente hidrogênio, halógeno, (C₁-C₆)alcil, ou
 (C₁-C₆)haloalcil; e

20 R⁵ é aril, heterociclol, heteroaril, -C, ou -B-C, onde

B é-[C(R¹⁵)₂]_m- ou -C₃-C₆cicloalcil-; e

C é-C₁-C₆alcil ou -C₁-C₆haloalcil;

onde R⁵ é opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a}, onde

25 cada R^{5a} é independentemente halógeno, nitro, heteroaril, heterociclol, C₂-C₆
 alcênio, C₂-C₆ alcinil, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈ cicloalcênio)-C₁-C₆
 alcil-, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₂-C₆ alcênio, aril, arilalcil, ariloxi, ariloxiaril, arilC₁₋₆
 alcoxi, C₁-C₆ alcil, C₁-C₆ haloalcil, C₃-C₆cicloalcil, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, N₃,
 SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂,
 CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹, ou
 30 N(R¹¹)₂, onde

cada R^{5a} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos que
 independentemente são -alógeno, -C₁-C₆ alcil, ariloxi, C₀₋₆ alcilSO₂R¹¹,
 C₀₋₆ alcilCOOR¹¹, C₀₋₆ alcoxiaril, -C₁-C₆ haloalcil, -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹,

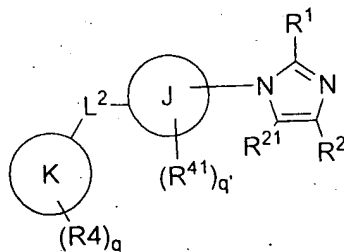
C_0-C_6 alcil SO_2R^{13} , C_0-C_6 alcil $CON(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0-C_6 alcil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0-C_6 alcil SR^{13} , C_0-C_6 haloalcil OR^{13} , ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{0-6} alkoxiaril, aril C_{0-6} alcilcarboxi, C_0-C_6 alcil, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_{0-6}$ alcil $COOR^{13}$;

- 5 cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alcil, C_2-C_6 alcênio, C_2-C_6 alcinil, $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_1-C_6 alcil-, $(C_3-C_8$ cicloalcênio)- C_1-C_6 alcil-, ou $(C_3-C_8$ cicloalcil)- C_2-C_6 alcênio-;
- cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcóxi, halógeno, C_1-C_6 haloalcil, C_0-C_6 alcil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alcil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0-C_6 alcil OR^{11} , ou C_0-C_6 alcil $COOR^{11}$.

- 10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa, IIb, IIc, e IId, onde R^1 é L^1-R^5 , onde L^1 é uma ligação, e R^2 , R^{21} , R^3 , R^5 , e G são como definidas nas fórmulas IIa-d; desta maneira,, os compostos daqui para frente são designados fórmulas IIIa-d.

- Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas IIa-d, onde R^1 é L^1-R^5 ,
- 15 onde L^1 é uma ligação; e R^5 é aril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , e R^2 , R^{21} , R^3 , e G são como definido pelas fórmulas IIa-d; desta maneira,, os compostos daqui para frente são designados fórmulas IVa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula IV,



- 20 ou um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para as fórmulas IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , J , K , L^2 , q , e q' são as definido for fórmula IIa-d.

- Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV,
- 25 onde L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV, onde K é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV, onde L^2 é uma ligação e K é fenil.

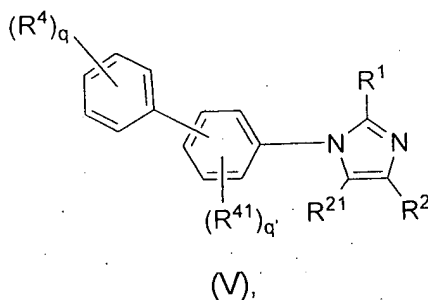
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV, onde L^2 é uma ligação e J é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV, onde J é fenil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV, onde J é fenil, e K é fenil.

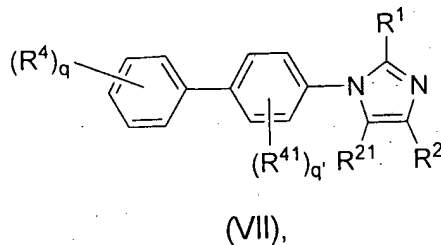
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IV, onde J é fenil, K é fenil, e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula V,



ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para as fórmulas IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , q, e q' são como definido para a fórmula Ila-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula VII,



ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou pró-medicação dele, onde R^{21} é -H, -halógeno, $-C_1-C_6$ alcil, ou $-C_1-C_6$ haloalcil; R^1 é como definido para a fórmula IVa-d; e R^2 , R^4 , R^{41} , q, e q' são como definido para a fórmula Ila-d.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

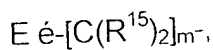
D é -O-;

E é $-[C(R^{15})_2]_m$;

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, ou $-SO_2N(R^{11})_2$.

25

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde



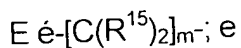
onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno;

e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno,

5 desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIa.

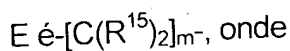
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde



G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, ou $-\text{SR}^{11}$.

10

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $G^{1,ou}$ $-E-G^1$, onde



cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$,

15

desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIb.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

20

R^7 é hidrogênio, halógeno, nitro, aril, heteroaril, heterociclol, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio;

Z é $-H$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$.

25

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

30

Z é $-H$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}^{11}$, ou $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIc.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIa, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, onde

5 cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$, desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIId.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIb, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

10 R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio, onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$,

desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIe.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIc, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno,

20 desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIIf.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIId, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

25 onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, -

$-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$,

desta maneira, os compostos daqui para frente são designados fórmula VIIg.

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIe, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, C_3-C_8 cicloalcil, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIe, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, C_3-C_8 cicloalcil,

$-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$; e R^{21} é-H.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIf, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIf, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil; e R^{21} é-H.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, C_3-C_8 cicloalcil,

10 $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil; e R^{21} é-H.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIfg, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIIfg, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil; e R^{21} é-H.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, aril, heteroaril, heterociclol, $-C_1-C_6$ alcil-heterociclol, $-C_1-C_6$ alcil-heteroaril, $-C_1-C_6$ alcil-aril, -Z, -Y-Z, ou -X-Y-Z, onde

X é-O-;

Y é-[C(R¹⁵)₂]_m, $-C_2-C_6$ alcênio, ou C_3-C_8 cicloalcil; e

Z é-H, -CN, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

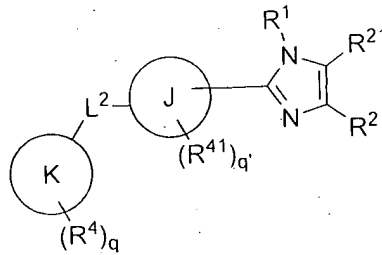
25 $-N(R^{11})_2$, -CN, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$, ou $-N(R^{11})COOR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VII, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das

30 fórmulas VIIa-VIIfg, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula VIII,



(VIII),

ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido pelas fórmulas IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , J, K, L^2 , q, e q' são como definidos pelas fórmulas IIa-d.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII onde K é fenil ou piridil.

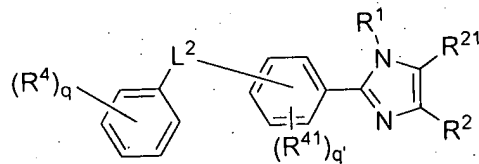
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII onde K é fenil.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII onde K é piridil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII onde J é fenil.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII onde J é fenil e K é fenil.

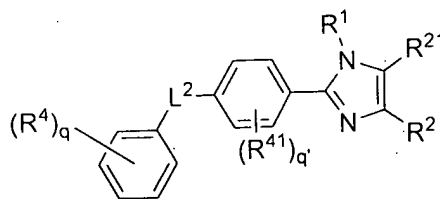
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IX,



(IX),

20 ou um sal aceitável farmacologicamente, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é definido de acordo com as fórmulas IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q, e q' são como definidos pelas fórmulas IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula X,



(X),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para as fórmulas IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q , e q' são como definido para as fórmulas IIa-d.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula X, onde L^2 é uma ligação; cada compostos daqui para frente são designados como fórmula XI.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1 - C_6 alcil, C_1 - C_6 haloalcil, C_3 - C_8 cicloalcil, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1 - C_6 alcil, ou C_1 - C_6 haloalcil, todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XIa.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

15 R^7 é hidrogênio, halógeno, nitro, aril, heteroaril, heterociclol, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_m-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio;

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, ou $-OC(=O)-N(R^{11})_2$.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_m-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio;

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

25 Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$,

cada composto são designados daqui para frente como fórmula XIb.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

30 E é $-[C(R^{15})_2]_m-$; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

5 G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIa, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio;

10 onde cada 15 é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$,

todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XI d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI b,

15 onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI d,

20 onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI,

25 onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, aril, heteroaril, heterociclol, $-C_1-C_6$ alcil-heterociclol, $-C_1-C_6$ alcil-heteroaril, $-C_1-C_6$ alcil-aril, $-Z$, $-Y-Z$, ou $-X-Y-Z$, onde

X é $-O-$;

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, $-C_2-C_6$ alcênio, ou C_3-C_8 cicloalcil; e

Z é $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

30 $-N(R^{11})_2$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$,

$-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$, ou $-N(R^{11})COOR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XI, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

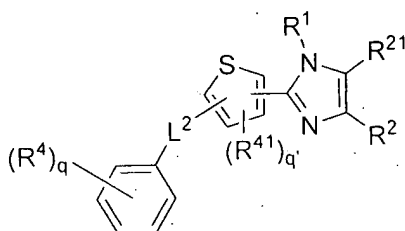
451

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas XIa-XId, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1 - C_6 alcil, ou C_1 - C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII, onde J é tienil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII, onde J é tienil e K é fenil.

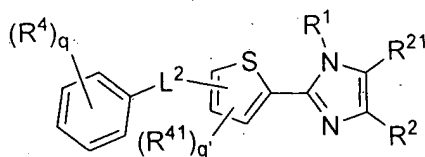
Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula XII,



(XII),

10 ou sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para fórmula IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q, e q' são como definido para a fórmula IIa-d.

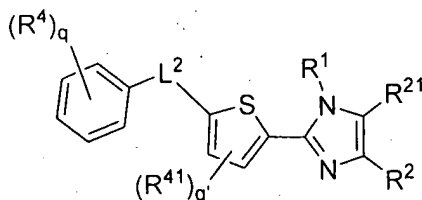
Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula XIII,



(XIII)

15 ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para a fórmula IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q, e q' são como definido para a fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula XIV,



(XIV)

20 ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para as fórmulas IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q, e q' são como definido para a fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIV, onde L^2 é uma ligação, e cada composto é designado daqui para frente como fórmula XV.

25

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, C_3-C_8 cicloalcil, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil, todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XVa.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, nitro, aril, heteroaril, heterociclol, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio;

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, ou $-OC(=O)-N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV,

onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$,

todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XVb.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVa,

R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2\text{m}^-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalcil}$ -, ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcil}$; e

Z é -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

$-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$, ou $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$.

5

todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XVd.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVb, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-\text{G}^1$, ou $-\text{E-G}^1$,

onde

10

E é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2\text{m}^-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcil}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalcil}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVd, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-\text{G}^1$, ou $-\text{E-G}^1$,

15

onde

E é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2\text{m}^-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcil}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalcil}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV,

20

onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, aril, heteroaril, heterociclol, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-heterociclol, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-heteroaril, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-aril, -Z, -Y-Z, ou -X-Y-Z, onde

X é -O-;

Y é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2\text{m}^-$, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio, ou $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil; e

Z é -H, -CN, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

25

$-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, -CN, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{-R}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{11})_2$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{COOR}^{11}$.

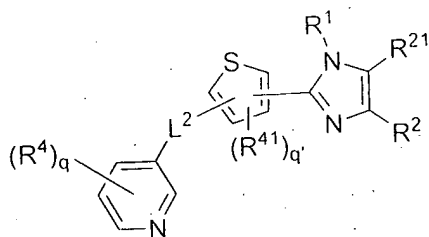
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XV, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcil}$, ou $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalcil}$.

30

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas XVa-XVd, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcil}$, ou $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalcil}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula VIII, onde K é piridinil.

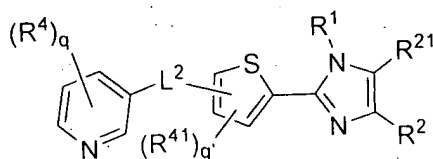
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVI,



(XVI)

ou sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para fórmula IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q , e q' são como definido pela fórmula IIa-d.

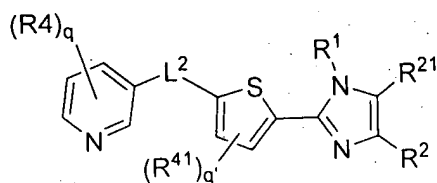
5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVII,



(XVII)

10 ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para a fórmula IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q , e q' são como definido para a fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVIII,



(XVIII)

15 ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^1 é como definido para a fórmula IVa-d, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L^2 , q , e q' são como definido para a fórmula IIa-d.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XVIII, onde L^2 é uma ligação, cada composto são designados daqui para frente como fórmula XIX.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_3 - C_8 cicloalquil, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, ou

25 $-N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil, todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XIXa.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde R^2 é L^3-R^7 , onde L^3 é uma ligação; e R^7 é hidrogênio, halógeno, nitro, aril, heteroaril, heterociclol, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $[C(R^{15})_2]_m$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio; e

Z é -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, -CN, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, ou $-OC(=O)-N(R^{11})_2$.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde R^2 é L^3-R^7 , onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $[C(R^{15})_2]_m$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio; e

15 onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$,

todos os compostos são designado daqui para frente como fórmula XIXb.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}$ $-E-G^1$, onde

E é $[C(R^{15})_2]_m$; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}$ $-E-G^1$, onde

E é $[C(R^{15})_2]_m$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIXa, onde R^2 é L^3-R^7 , onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde Y é $[C(R^{15})_2]_m$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é-H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$

todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XIXd.

5 XIXb, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

10 XIXd, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, aril, heteroaril, heterociclol, $-C_1-C_6$ alcil-heterociclol, $-C_1-C_6$ alcil-heteroaril, $-C_1-C_6$ alcil-aril, -Z, -Y-Z, ou -X-Y-Z, onde

X é-O-;

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-C_2-C_6$ alcênio, ou C_3-C_8 cicloalcil; e

20 Z é-H, -CN, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-N(R^{11})_2$, -CN, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$,
 $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$, ou $-N(R^{11})COOR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XIX, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com quaisquer das fórmulas XIXa-XIXd, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tinil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R_1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} ; e J é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} , e K é fenil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} , J é fenil; e K é fenil.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} , J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com pelo menos um ou mais R^{5a} ,

J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação;

15 e R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

20 Z é -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} ,

J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação;

25 e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$ ou $-E-G^1$,

onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} ,

J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação;

e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde R^1 é tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirimidinil, pirazidinil, pirazolil, quinolinil, ou isoquinolinil, todos são opcionalmente substituídos com um ou mais R^{5a} ;

J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação;

e R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

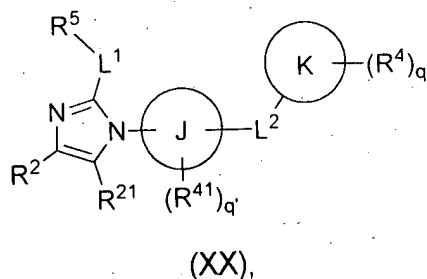
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIIa-d, onde L^1 is $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ ou $-C_3-C_8$ cicloalcil, onde

m' é qualquer de 1 até 4; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, ou (C_1-C_6) haloalcil,

e R^2 , R^{21} , R^3 , R^5 , e G são como definido pela fórmula IIIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula XX,



ou um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, ou pró-medicação deste, onde

L^1 is $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ ou $-C_3-C_8$ cicloalcil, onde

m' é qualquer de 1 até 3; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, ou (C_1-C_6) haloalcil,

e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , L^2 , J, K, q, e q' são definidos pela fórmula IIIa-d.

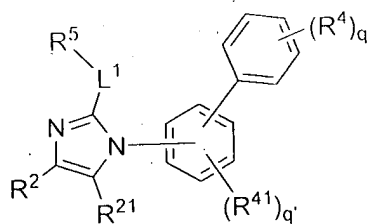
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XX, onde J é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XX, onde K é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XX, onde J é fenil e K é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XX, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

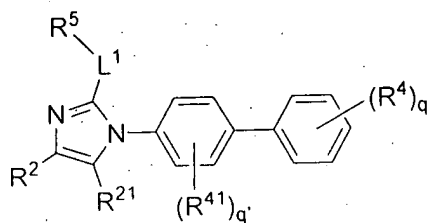
Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula XXI,



(XXI)

5 ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde L^1 é definido de acordo com a fórmula XX, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , q , e q' são definidos de acordo com a fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXII,



(XXII)

10 ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde L^1 é como definido na fórmula XX, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , q , e q' são como definido pela fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XXIII.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIII, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-,

ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIII, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}$ $-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e
 G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXIII, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

5 E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXIII, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXII, onde R^{15} é $-H$; m é 1, 2, ou 3; e R^5 é heterociclol opcionalmente substituído com um ou
 mais R^{5a} ,

todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XXIV.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXIV, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-,

ou (C_1-C_6) alcil; e

20 Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXIV, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$,
 onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, onde

25 cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXIV, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

30 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula
 XXIV, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m é 1, 2, 3, ou 4; e R^5 é heterociclol opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XXIVa.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIVa, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

10 Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIVa, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, onde

15 cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

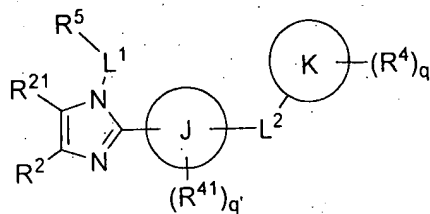
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIVa, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

20 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIVa, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto da fórmula XXVI,



25

(XXVI),

ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou pró-medicação dele, onde

L^1 é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ ou $-(C_3-C_8)$ cicloalcil, onde

m' é qualquer de 1 a 3; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, (C_3-C_6) cicloalcil, ou (C_1-C_6) haloalcil,

e $R^2, R^{21}, R^4, R^{41}, R^5, L^2, J, K, q,$ e q' são como definido na fórmula IIa-d.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde J é aril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde J é fenil.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde J é heteroaril, todos os compostos são referidos daqui para frente como compostos da fórmula XXVIa.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIa onde K é aril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIa onde K é fenil.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde K é aril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde K é heteroaril, todos os compostos são referidos daqui para frente como compostos da fórmula XXVIb. Em outra concretização, a invenção define o composto de

20 acordo com a fórmula XXVIb onde J é aril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIb onde J é fenil.

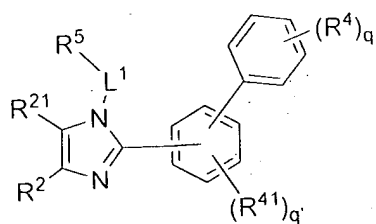
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde K é fenil.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde J é fenil e K é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVI, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula

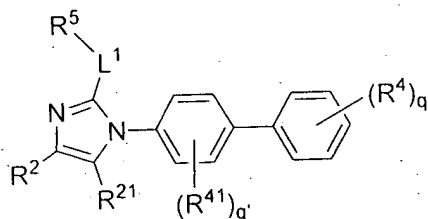
30 XXVII,



(XXVII)

ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde L^1 é como definido na fórmula XXVI, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , q , e q' são como definido pela fórmula IIa-d.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIII,



(XXVIII)

10 ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde L^1 é como definido na fórmula XXVI, e R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , q , e q' são como definido pela fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIII, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_m-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-,

ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIII, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil-, $-C_1-C_6$ haloalcil-, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula

25 XXVIII, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alcil, ou $-(C_3-C_6)$ cicloalcil; m^1 é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XXIX.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIX, onde R^2 é L^3-R^7 , onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^1}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-,

ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIX, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^1}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIX, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^1}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXIX, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIII, onde R^{15} é $-H$; m é 1, 2, ou 3; e R^5 é heterociclol opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , todos os compostos são designados daqui para frente como fórmula XXX.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXX, onde R^2 é L^3-R^7 , onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^1}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-,

ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é-H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXX, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclól, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é- C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXX, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

10 E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é- C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXX, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVIII, onde cada R^{15} é independentemente -H ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m é 1, 2, 3, ou 4; e R^5 é heterociclól opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , cada composto são designados daqui para frente como fórmula XXXI.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXXI, onde R^2 é- L^3-R^7 , onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-,

ou (C_1-C_6) alcil; e

25 Z é-H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXXI, onde cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclól, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, onde

30 cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é- C_1-C_6 alcil, $-C_1-C_6$ halo alcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXXI, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXXI, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e R^2 é $-L^3-R^7$, onde

L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

15 Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com fórmula XXII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2;

R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e

20 cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$,

30 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e

R^2 é $-L^3-R^7$, onde

5

L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H , halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

10

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

15

E é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVII, onde cada R^{15} é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e

20

cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$,

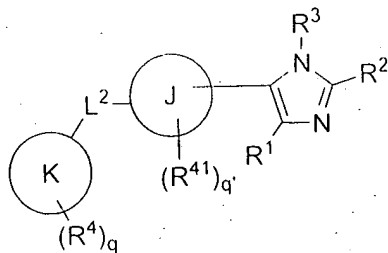
onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno;

e

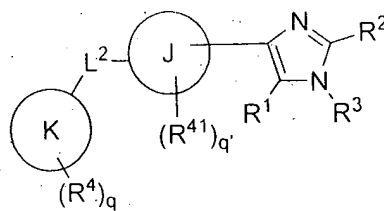
25

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII,



(XXXII)



(XXXIII)

ou um sal farmacêuticamente aceitável, isômero, ou dele produzido, onde R^3 é hidrogênio, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_6 haloalquil, e R^1 , R^2 , R^4 , R^{41} , L^2 , q , e q' são como definidos pelas fórmulas IIa-d.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é aril; K é aril; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; e R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterocíclico, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

15 E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$; e
 G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

20 E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$,
 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e
 G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e R^2 é $-L^3-R^7$, onde

25 L^3 é uma ligação; e
 R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde
 Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil, ou C_2-C_6 alcênio,
 30 onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alquil; e
 Z é H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, ou C_1-C_6 haloalcil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é heteroaril; K é aril; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou prazinil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é fenil; L^2 é uma ligação; e R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$.

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$,

25 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e R^2 é $-L^3-R^7$, onde

30 L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio, ,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

4701

Z é -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,
 $-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é heteroaril; K é heteroaril; e L^2 é uma ligação.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é piridil, pirimidil, ou pirazinil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é piridil, pirimidil, ou pirazinil; L^2 é uma ligação; e R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é piridil, pirimidil, ou pirazinil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclol, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m$; e

20 G^1 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$,
 $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é piridil, pirimidil, ou pirazinil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, ou halógeno.

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é piridil, pirimidil, ou pirazinil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e R^2 é L^3-R^7 , onde

L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2\text{m}^-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalcil-}$, ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio, ,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcil}$; e

Z é -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

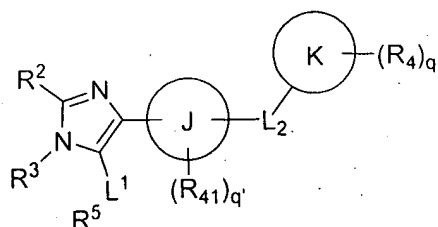
$-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$, ou $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$.

5

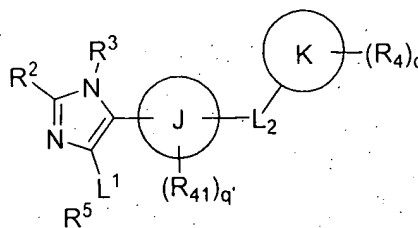
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXII e XXXIII, onde J é tienil, pirrolil, furanil, piridil, pirimidil, ou pirazinil; K é piridil, pirimidil, ou pirazinil; L^2 é uma ligação; R^1 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{5a} é independentemente halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil.

10

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV,



(XXXIV)



(XXXV)

15

ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou pró-medicação dele, onde R^3 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, e R^1 , R^2 , R^4 , R^{41} , L^2 , q, e q' são como definido pela fórmula IIa-d.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é aril; K é aril; e L^2 é uma ligação.

20

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente -H ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alcil}$; m é 1 ou 2; e R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

25

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente -H ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alcil}$; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , e R^2 é $-\text{L}^3\text{-R}^7$, onde

L^3 é uma ligação; e

30

R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

Y é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$ ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcil; e

Z é H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
 $-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$, ou $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$.

- 5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclil, $-\text{G}^1$, ou $-\text{E-G}^1$, onde

E é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

G^1 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

- 10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; R^5 é heteroaril opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-\text{G}^1$, ou $-\text{E-G}^1$, onde

E é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno;

e

- 20 G^1 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; e cada R^{15} é independentemente $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

- 25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclil, $-\text{G}^1$ ou $-\text{E-G}^1$, onde

E é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$; e

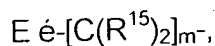
G^1 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, halógeno, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$,

- 30 $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, ou $-\text{SR}^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente $-\text{H}$ ou $-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclil, $-\text{G}^1$ ou $-\text{E-G}^1$, onde

473,

H ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

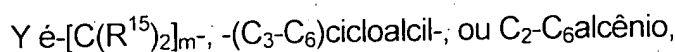


onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

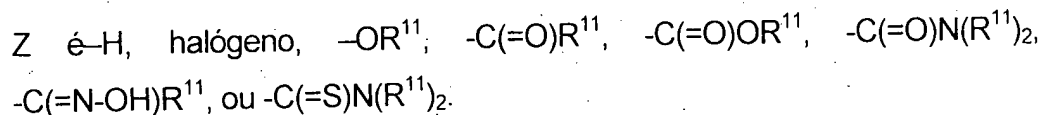
5 G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente - H ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , e R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

10 R^7 é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde



onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e



15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; cada R^{15} é independentemente - H ou $-(C_1-C_2)$ alcil; m' é 1 ou 2; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , e cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, ou C_1-C_6 haloalcil.

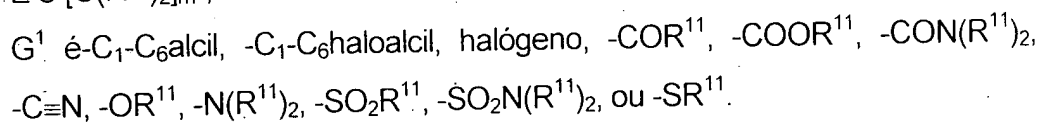
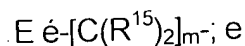
Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas

20 XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^{15} é -H; m é 1, 2, ou 3; e R^5 é heterociclil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^{15} é -H; m é 1, 2, ou 3;

R^5 é heterociclil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^4 é

25 independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterociclil, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde



Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^{15} é -H; m é 1, 2, ou 3; R^5 é heterociclil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^{1,ou}-E-G^1$, onde

30 $E \text{ é } [C(R^{15})_2]_{m'}$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^{15} é $-H$; m é 1, 2, ou 3;

5 R^5 é heterociclil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e R^2 é $-L^3-R^7$, onde

L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-(C(R^{15})_2)_m$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

10 Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas XXXIV e XXXV, onde J é fenil; K é fenil; L^2 é uma ligação; R^{15} é $-H$; m é 1, 2, ou 3; R^5 é heterociclil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} ; e cada R^{5a} é independentemente halógeno, C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 alcoxi, ou C_1-C_6 haloalcil.

15

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é aril ou heteroaril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinil, tetrazoil, ou tetrazinil.

20

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é fenil, piridil, ou tienil.

25

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é piridil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde J é tienil.

30

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde K é aril ou heteroaril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde K é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinill, tetrazoil, ou tetrazinil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde K é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde K é fenil ou piridil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde K é piridil.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde K é fenil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde L^2 é uma ligação.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é aril ou heteroaril; e K é aril ou heteroaril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é aril ou heteroaril; K é aril ou heteroaril; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde

20 J é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinill, tetrazoil, ou tetrazinil;

K é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinill, tetrazoil, ou tetrazinil; e

L^2 é uma ligação.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil; K é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é fenil, piridil, ou tienil; K é fenil ou piridil; e L^2 é uma ligação.

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é fenil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é piridil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é tienil; K é fenil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é fenil; K é piridil; e L^2 é uma ligação.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é piridil; K é piridil; e L^2 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde J é tienil; K é piridil; e L^2 é uma ligação.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde R^5 é aril, heterociclil, ou heteroaril, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde R^5 é aril ou heteroaril, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde R^5 é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinill, tetrazoil, ou tetrazinil onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinill, tetrazoil, ou tetrazinil, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é piridil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é tienil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula Ila-d onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, aril, heteroaril, heterociclil, $-C_1-C_6$ alcil-heterociclil, $-C_1-C_6$ alcil-heteroaril, $-C_1-C_6$ alcil-aril, -Z, -Y-Z, ou -X-Y-Z, onde

X é-O;

Y é-[C(R¹⁵)₂]_m⁻, -C₂-C₆ alcênio, ou C₃-C₈ cicloalcil; e

Z é-H, -CN, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂,
-N(R¹¹)₂, -CN, -N₃, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂,
-C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-N(R¹¹)₂, ou -N(R¹¹)COOR¹¹.

- 5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d onde R²¹ é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆alcil, ou C₁-C₆haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d onde R³ é hidrogênio, aril, heteroaril, heterociclil, -C₁-C₆ alcil-heterociclil, -C₁-C₆ alcil-heteroaril, -C₁-C₆ alcil-aril, -Z, ou -Y-Z onde

10

Y é-[C(R¹⁵)₂]_m⁻, -C₂-C₆ alcênio, ou C₃-C₈ cicloalcil; e

Z é-H, -CN, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂,
-N(R¹¹)₂, -CN, -N₃, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂,
-C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-N(R¹¹)₂, ou -N(R¹¹)COOR¹¹.

- 15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d onde R³ é hidrogênio, C₁-C₆alcil, ou C₁-C₆haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV onde R² é-L³-R⁷, onde

L³ é uma ligação; e

R⁷ é hidrogênio, halógeno, -Z, ou -Y-Z, onde

20

Y é-[C(R¹⁵)₂]_m⁻, -(C₃-C₆)cicloalcil-, ou C₂-C₆alcênio,

onde cada R¹⁵ é independentemente H, halógeno, ou (C₁-C₆)alcil; e

Z é-H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹,
-C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, ou -C(=S)N(R¹¹)₂.

- 25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde R² é-L³-R⁷, onde

L³ é uma ligação; e

R⁷ é hidrogênio, halógeno, ou -[C(R¹⁵)₂]-Z, onde

cada R¹⁵ é independentemente H, halógeno, ou (C₁-C₂)alcil; e

30

Z é-H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂,
-C(=N-OH)R¹¹, ou -C(=S)N(R¹¹)₂,

onde R¹¹ é-H ou -(C₁-C₆ alcil).

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde R^2 é halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{Me}$.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde R^2 é halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde R^2 é $-\text{CF}_3$ ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde

cada R^4 é independentemente halógeno, aril, heteroaril, heterocíclico, $-\text{G}^1$ ou $-\text{E}-\text{G}^1$, onde

E é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

15 G^1 é C_1 - C_6 alcil, C_1 - C_6 haloalcil, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde

cada R^4 é independentemente halógeno, $-\text{CH}_2$, G^1 , $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-\text{G}^1$, $-\text{CF}_2$, G^1 , onde

G^1 é C_1 - C_6 alcil, C_1 - C_6 haloalcil, $-\text{F}$, $-\text{OR}^{11}$, ou $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$

20 onde R^{11} é $-\text{H}$ ou $-\text{C}_1$ - C_6 alcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde cada R^4 é independentemente $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_3 alcil).

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde

cada R^{41} é independentemente halógeno, $-\text{G}^1$, ou $-\text{E}-\text{G}^1$, onde

E é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno;

e

30 G^1 é C_1 - C_6 alcil, C_1 - C_6 haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde onde cada R^{41} é independentemente halógeno, metil ou trifluormetil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, aril, heteroaril, heterociclil, $-C_1-C_6$ alcil-heterociclil, $-C_1-C_6$ alcil-heteroaril, $-C_1-C_6$ alcil-aril, -Z, -Y-Z, ou -X-Y-Z, onde

- 5 X é-O-;
 Y é-[C(R¹⁵)₂]_m- $-C_2-C_6$ alcênio, ou C_3-C_8 cicloalcil;
 Z é-H, -CN, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂,
 -N(R¹¹)₂, -CN, -N₃, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂,
 -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-N(R¹¹)₂, ou -N(R¹¹)COOR¹¹;

- 10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com as fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, e XXVI-XXXV, onde R^{21} é hidrogênio, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alcil, ou C_1-C_6 haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IIa-d, onde R^1 é-L¹-R⁵, onde L¹ é uma ligação, -[C(R¹⁵)₂]_m-, ou $-C_3-C_8$ cicloalcil-; e

- 15 R⁵ é fenil ou piridil, cada um opcionalmente substituído com um ou dois R^{5a},
 onde
 cada R^{5a} é independentemente -halógeno, $-C_1-C_6$ alcOxi, $-C_1-C_6$ alcil, ou
 $-C_1-C_6$ haloalcil;

- 20 R², R²¹, e R³ são cada um independentemente -H, -[C(R¹⁵)₂]_m-OH, $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, -C(O)N(R¹¹)₂, ou -COOR¹¹;

L² é uma ligação;

J é fenil, piridil, ou tienil;

K é fenil, ou piridil;

cada R⁴¹ é-halógeno, $-C_1-C_6$ alcil, ou C_1-C_6 -haloalcil; e

- 25 cada R⁴ é-halógeno, -[C(R¹⁵)₂]_m-OH, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -C(O)N(R¹¹)₂, -COOR¹¹, $-C_1-C_6$ alcil, ou $-C_1-C_6$ haloalcil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula IVa-d, onde

R¹ é-L¹-R⁵, onde

- 30 L¹ é uma ligação, -[C(R¹⁵)₂]_m-, ou $-C_3-C_8$ cicloalcil-; e
 R⁵ é fenil ou piridil, cada um opcionalmente substituído com um ou dois R^{5a},
 onde
 cada R^{5a} é independentemente -halógeno, $-C_1-C_6$ alcOxi, $-C_1-C_6$ alcil, ou
 $-C_1-C_6$ haloalcil;

R^2 , R^{21} , e R^3 são cada um independentemente $-H$, $-[C(R^{15})_2]_m-OH$, $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, halógeno, $-C(O)N(R^{11})_2$, ou $-COOR^{11}$;

L^2 é uma ligação;

J é fenil, piridil, ou tienil;

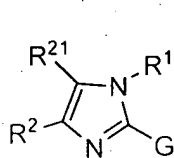
5 K é fenil, ou piridil;

cada R^{41} é-halógeno, $-C_1-C_6$ alcil, ou C_1-C_6 -haloalcil; e

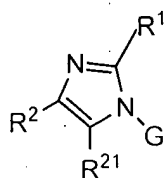
cada R^4 é-halógeno, $-[C(R^{15})_2]_m-OH$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-COOR^{11}$, $-C_1-C_6$ alcil, ou $-C_1-C_6$ haloalcil.

Em um segundo aspecto, a invenção define compostos intermediários de acordo

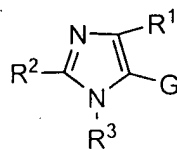
10 com uma das fórmulas XXVa-d,



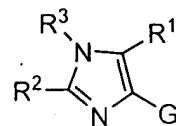
XXVa



XXVb



XXVc



XXVd

ou um sal farmacologicamente aceitável, isômero, ou por ele produzido, onde,

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é uma ligação, L^5 , L^6 , $-L^5-L^6-L^5-$, ou $-L^6-L^5-L^6-$, onde

15 cada L^5 é independentemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halógeno, (C_1-C_6) alcil, ou (C_1-C_6) haloalcil; e

20 cada L^6 é independentemente $-CS-$, $-CO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-CON(R^{11})-$, $-CONR^{11}N(R^{11})-$, $-C(=NR^{11})-$, $-C(=NOR^{11})-$, ou $-C(=NN(R^{11})_2)-$, -aril-, $-C_3-C_8$ cicloalcil-, -heteroaril-, ou -heterocicil-;

onde the aril, cicloalcil, heteroaril, ou heterocicil é opcionalmente substituído com um ou mais R^{14} ;

ou cada L^6 é independentemente C_2-C_6 alidil,

25 onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, ou $-SO_2N(R^{10})$; e

R^5 é aril, heterocicil, heteroaril, $-C$, ou $-B-C$,

onde

481
1

B é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m^-$ ou $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil; e

C é halógeno, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} , onde

5 cada R^{5a} é independentemente halógeno, nitro, heteroaril, heterociclíl, $\text{C}_2\text{-C}_6$
 alcênio, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcinil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-, $(\text{C}_3\text{-C}_8$
 cicloalcênio)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil-, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalcil)- $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcênio-, aril, arilalcil, ariloxi,
 ariloxiaril, aril C_{1-6} alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 ,
 10 SO_2R^{11} , COR^{11} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{CON}(\text{R}^{11})_2$,
 $\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ou
 $\text{N}(\text{R}^{11})_2$, onde

cada R^{5a} é opcionalmente substituído com um ou mais grupos que
 independentemente são -halógeno, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alcil, ariloxi C_{0-6} alcil SO_2R^{11} ,
 C_{0-6} alcil COOR^{11} , C_{0-6} alcoxiaril, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcil, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$,
 15 $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $-\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$,
 $-\text{NR}^{11}\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

R^2 e R^{21} são $-\text{L}^3\text{-R}^7$, onde

cada L^3 é independentemente uma ligação ou $-(\text{CH}_2)_m\text{-V}^1\text{-(CH}_2)_n-$ onde

20 n é 0-6; e

V^1 é $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{C}(\text{R}^{11})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{NR}^{11}-$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$,
 $-\text{CONR}^{10}-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{11})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{11})-$, $-\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{R}^{11})_2]$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}-$,
 25 $-\text{NR}^{10}\text{CSNR}^{10}-$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalcil, ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ ciclohaloalcil;

ou cada L^3 é independentemente $\text{C}_2\text{-C}_6$ alidil,

onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{C}(\text{R}^{11})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{NR}^{11}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$,
 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}_2-$, $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CON}(\text{R}^{10})-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$,
 30 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2-$, ou $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})-$; e

cada R^7 é independentemente hidrogênio, halógeno, nitro, aril, heteroaril, heterociclíl,
 $-\text{Z}$, $-\text{Y-Z}$, ou $-\text{X-Y-Z}$, onde

X é $-\text{O}-$;

482
1

Y é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ - ou C_2 - C_6 alcênio, $-\text{C}_3$ - C_8 cicloalcil; e

Z é $-\text{H}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, ou $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

5 onde R^7 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{7a} , onde

R^{7a} é halógeno, haloaril, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, aril C_0 - C_6 alcilcarboxi,
 $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{COOH}$, aril, heteroaril, heterocicilil, heterocicililoxi, heteroariloxi,
 $-\text{Z}'$, $-\text{Y}'-\text{Z}'$, ou $-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$, onde

X' é $-\text{O}-$;

10

Y' é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ - ou $-\text{C}_3$ - C_8 cicloalcil; e

Z' é $-\text{H}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$,
 $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$,
 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$,

15

onde cada R^{7a} é opcionalmente substituído com um ou mais R^8 ,

onde cada R^8 é independentemente halógeno, C_1 - C_6 alcil, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6
haloalcil, C_1 - C_6 haloalcil(OR^{11}), C_0 - C_6 alcil OR^{11} , C_0 - C_6 alcil $\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, C_0 - C_6
alcil COR^{11} , C_0 - C_6 alcil COOR^{11} , ou C_0 - C_6 alcil SO_2R^{11} ,

desde que R^2 e R^{21} não sejam ao mesmo tempo hidrogênio

20

R^3 é $-\text{L}-\text{R}^6$, onde

L é uma ligação, $-\text{X}^3-(\text{CH}_2)_n-\text{X}^3-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^3-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-(\text{CH}_2)_{1+w}-\text{Y}^3-(\text{CH}_2)_w-$ onde

n é 0-6; cada w é independentemente 0 - 5; e

cada X^3 é independentemente uma ligação, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{C}(\text{R}^{11})_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^{10}-$, $-\text{C}(=\text{N})(\text{R}^{11})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{11})-$,
 $-\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{R}^{11})_2]$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{SO}_2-$, ou $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})-$; e

25

Y^3 é $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$,
 $-\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2-$, ou $-\text{NR}^{10}\text{CSNR}^{10}-$;

ou L é C_{2-6} cadeia alidil na qual a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por

$-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{C}(\text{R}^{11})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^{11})_2\text{NR}^{11}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$,
 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CO}_2-$, $-\text{CON}(\text{R}^{10})-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$, $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2-$, ou $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})-$; e

30

R^6 é C_1-C_6 alcil, C_1-C_6 haloalcil, aril, C_3-C_8 cicloalcil, heteroaril, heterociclil, $-CN$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, ou $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, onde

5 o aril, heteroaril, cicloalcil, ou heterociclil é opcionalmente substituído com um ou mais R^{6a} , onde

cada R^{6a} é independentemente $-Z''$, $-Y''-Z''$, ou $-X''-Y''-Z''$, onde

X'' é $-O-$;

Y'' é $[C(R^{15})_2]_{m-}$, $-C_2-C_6$ alcênio, C_3-C_8 cicloalcil, heterociclil, aril, ou heteroaril, onde

10

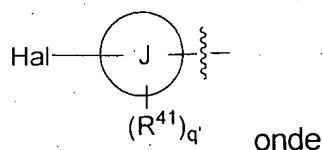
o aril, heteroaril, cicloalcil, ou heterociclil é opcionalmente substituído

com pelo menos um grupo que é cada um independentemente Z'' ;

Z'' é $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(=O)N(R^{11})_2$, $-OC(=O)-OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$, ou $-N(R^{11})COOR^{11}$; e

15

G é um grupo da fórmula,



Hal é halógeno;

J é aril ou heteroaril;

20 cada R^{41} é independentemente $-\text{halógeno}$, nitro , $\text{CR}^{11}=\text{CR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ariloxi , aralciloxi , ariloxialcil , $\text{arilC}_0\text{-C}_6$ alcilcarboxi , aril , heteroaril , heterociclil , heteroariloxi , heterociclioxi , $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

D é $-O-$;

E é $[C(R^{15})_2]_{m-}$ ou $-C_3-C_8$ cicloalcil ; e

25

G^1 é $-C_1-C_6$ alcil , $-C_1-C_6$ haloalcil , $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON}(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-\text{OCON}(R^{11})_2$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-N_3$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, $-\text{SOR}^{11}$, $-\text{SO}_2R^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2N(R^{11})_2$, ou $-\text{SR}^{11}$;

onde cada R^4 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{4a} ,

onde cada R^{4a} é independentemente halógeno , ariloxi , aralciloxi ,

30

ariloxialcil , C_1-C_6 alcoxiaril , $\text{arilC}_0\text{-C}_6$ alcilcarboxi , $-G'$, $-E'-G'$, ou $-D'-E'-G'$, onde

D' é-O-;

E' é-[C(R¹⁵)₂]_m- ou -C₃-C₈cicloalcil-; e

G' é-H, -halógeno, -COR¹¹, -COOR¹¹, C≡N, -OR¹¹,
-NR¹¹SO₂R¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, ou -SR¹¹;

5 cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; e

q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

cada R¹⁰ é independentemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹, ou -SO₂R¹¹;

cada R¹¹ é independentemente -hidrogênio, -C₁-C₆ alcil, C₂-C₆ alcênio, C₂-C₆ alcinil, C₃-C₈ cicloalcil, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈ cicloalcênio)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₂-C₆ alcênio-, -C₁-C₆ haloalcil, -N(R¹²)₂, aril, -(C₁-C₆)alcil-aril, heteroaril, -(C₁-C₆)alcil-heteroaril, heterocicilil, ou -(C₁-C₆)alcil-heterocicilil,

10

onde qualquer dos R¹¹ é opcionalmente substituído com um ou mais radicais de R¹²;

cada R¹² é independentemente halógeno, C₁-C₆haloalcil, C₁-C₆ alcil, C₁-C₆ alcoxi, (C₀-C₆ alcil)C=O(OR¹³); C₀-C₆ alcilOR¹³, C₀-C₆ alcilCOR¹³, C₀-C₆ alcilSO₂R¹³, C₀-C₆ alcilCON(R¹³)₂, C₀-C₆ alcilCONR¹³OR¹³, C₀-C₆ alcilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆ alcilSR¹³, C₀-C₆ haloalcilOR¹³, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C₀₋₆alkoxiaril, arilC₀₋₆ alcilcarboxi, -C₀-C₆ alciN(R¹³)₂, -NR¹³SO₂ R¹³, ou -OC₀₋₆ alcilCOOR¹³;

15

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alcil, C₂-C₆ alcênio, C₂-C₆ alcinil, C₃-C₈ cicloalcil, (C₃-C₈ cicloalcil)-C₁-C₆ alcil-, (C₃-C₈ cicloalcênio)-C₁-C₆ alcil-, ou (C₃-C₈ cicloalcil)-C₂-C₆ alcênio-;

20

cada R¹⁴ é independentemente C₁-C₆ alcil, C₁-C₆ alcoxi, halógeno, C₁-C₆ haloalcil, C₀-C₆ alcilCON(R¹¹)₂, C₀-C₆ alcilCONR¹¹OR¹¹, C₀-C₆ alcilOR¹¹, ou C₀-C₆ alcilCOOR¹¹.

25

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde Hal é-Cl, -Br, ou -I.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde Hal é-Cl.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde Hal é-Br.

30

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde Hal é-I.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é aril ou heteroaril.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinil, tetrazoil, ou tetrazinil.

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é fenil, piridil, ou tienil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é fenil.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é piridil.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde J é tienil.

15 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^5 é aril, heterociclil, ou heteroaril, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^5 é aril ou heteroaril, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^5 é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinil, tetrazoil, ou tetrazinil onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde L^1 é uma ligação.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é fenil, piridil, tienil, pirrolil, furanil, pirimidinil, pirazinil, imidazoil, pirazoil, oxazoil, tiazoil, isoxazoil, isotiazoil, triazoil, triazinil, tetrazoil, ou tetrazinil, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

30 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é fenil, piridil, tienil, pirrolil, ou furanil, onde R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é piridil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde L^1 é uma ligação; e R^5 é tienil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} .

5 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, $-Z$, ou $-Y-Z$, onde

Y é $-[C(R^{15})_2]_m-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalcil-, ou C_2-C_6 alcênio,

onde cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_6) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

10 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^2 é $-L^3-R^7$, onde L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halógeno, ou $-[C(R^{15})_2]-Z$, onde

15 cada R^{15} é independentemente H, halógeno, ou (C_1-C_2) alcil; e

Z é $-H$, halógeno, $-OR^{11''}$, $-C(=O)R^{11''}$, $-C(=O)OR^{11''}$,

$-C(=O)N(R^{11''})_2$, $-C(=N-OH)R^{11''}$, ou $-C(=S)N(R^{11''})_2$,

onde $R^{11''}$ é $-H$ ou $-(C_1-C_6)$ alcil).

20 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^2 é $-halógeno$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2SO_2Me$, $-C(CH_3)_2OH$, ou $-C(CH_3)_2SO_2Me$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^2 é $-halógeno$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, ou $-C(CH_3)_2OH$.

25 Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^2 é $-CF_3$ ou $-C(CH_3)_2OH$.

Em uma concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde cada R^{41} é independentemente halógeno, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$,

onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halógeno; e

30 G^1 é $-C_1-C_6$ alcil, $-C_1-C_6$ haloalcil, ou halógeno.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde R^1 é $-L^1-R^5$, onde L^1 é uma ligação; e

R^5 é fenil ou piridil, cada um opcionalmente substituído com um ou dois R^{5a} ,

onde

cada R^{5a} é independentemente -halógeno, $-CH_3$, ou $-CF_3$;

R^2 é $-H$, $-C(R^{20})_2OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, ou halógeno, onde

cada R^{20} é independentemente $-H$, $-F$, $-CH_3$, ou $-CF_3$;

J é fenil, piridil, ou tienil; e

5 cada R^{41} é -halógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, ou $-CH_2CF_3$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde q' é 0 ou 1; $R^1 \text{ é } L^1-R^5$, onde L^1 é uma ligação; e

R^5 é fenil opcionalmente substituído com um ou dois R^{5a} , onde

cada R^{5a} é independentemente -halógeno, $-CH_3$, ou $-CF_3$;

10 cada R^2 é $-H$, $-C(R^{20})_2OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, ou halógeno, onde

cada R^{20} é independentemente $-H$, $-F$, $-CH_3$, ou $-CF_3$; e

R^{41} é -halógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, ou $-CH_2CF_3$.

Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com a fórmula XXVa-d, onde onde cada R^{41} é independentemente halógeno, metil ou trifluormetil. Em outra

15 concretização, a invenção define o composto de acordo com quaisquer das anteriores concretizações onde R^{21} é hidrogênio.

Em um terceiro aspecto, a invenção define uma composição farmacêutica incluindo um composto de qualquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV, ou um derivado destes farmacêuticamente aceitável, em um portador farmacêuticamente aceitável.

20 Em outra concretização, a invenção define uma composição farmacêutica incluindo um composto da fórmula IV, ou um derivado deste farmacêuticamente aceitável, em um portador farmacêuticamente aceitável.

25 Em outra concretização, a invenção define uma composição farmacêutica incluindo um composto da fórmula V, ou um derivado deste farmacêuticamente aceitável, em um portador farmacêuticamente aceitável.

Em outra concretização, a invenção define uma composição farmacêutica incluindo um composto da fórmula VI, ou um derivado deste farmacêuticamente aceitável, em um portador farmacêuticamente aceitável.

30 Em outra concretização, a invenção define uma composição farmacêutica incluindo um composto da fórmula VII, ou um derivado deste farmacêuticamente aceitável, em um portador farmacêuticamente aceitável.

Em outra concretização, a invenção define uma composição farmacêutica incluindo um composto da fórmula IIa-d, ou um derivado deste farmacêuticamente aceitável, em um portador farmacêuticamente aceitável.

Em um quarto aspecto, a invenção define um kit, contendo um material empacotado e um composto de qualquer fórmula IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV, ou um derivado destes farmacologicamente aceitável, que é efetivo para modular a atividade do receptor nuclear ou para tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças ou desordens do mediador do receptor nuclear.

Em outra concretização, a invenção define um kit, contendo um material empacotado e um composto da fórmula IIa-d, ou um derivado destes farmacologicamente aceitável, que é efetivo para modular a atividade do receptor nuclear ou para tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças ou desordens do mediador do receptor nuclear.

Em outra concretização, a invenção define um kit, contendo um material empacotado, um composto da fórmula IIa-d, ou um derivado destes farmacologicamente aceitável, que é efetivo para modular a atividade do receptor nuclear ou para tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças ou desordens do mediador do receptor nuclear, além disso contendo um rótulo que indica que o composto da fórmula IIa-d, ou o derivado deste farmacologicamente aceitável, é usado para modular a atividade do receptor nuclear ou tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças ou desordens do mediador do receptor nuclear, ou doenças ou desordens na qual o receptor nuclear é envolvido.

Em um sexto aspecto, a invenção define um processo de tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças ou desordens que é modulado ou de outro modo afetado por atividade do receptor nuclear ou na qual o receptor nuclear é envolvido, compreendendo administrar para o paciente que disto necessita uma quantidade terapêuticamente efetiva de qualquer composto da fórmula IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

Em uma preferencial concretização do sexto aspecto, a invenção define um processo de tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças ou desordens que é modulado ou de outro modo afetado por atividade do receptor nuclear ou na qual o receptor nuclear é envolvido compreendendo administrar para o paciente que disto necessita uma quantidade terapêuticamente efetiva de qualquer composto de acordo com a parte (A) das fórmulas IIa-d.

Quando a parte (A) das fórmulas IIa-d é referida aqui com relação aos processos de uso de compostos da invenção, como para tratamento, prevenção, inibição, ou melhoria de doença, ou para uso na preparação de medicamentos para

o tratamento, prevenção, ou melhoria de doença, significa que todos os compostos definidos pela parte (A) são incluídos e a prescrição da parte (B) das mesmas fórmulas não são consideradas quando determinado o escopo dos compostos definidos para o uso aqui.

- 5 Em uma preferencial concretização do sexto aspecto, a invenção define o processo onde a doença ou desordem é hipercolesterolemia, hiperlipoproteïnemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerose, doença do cálculo biliar (colelitíase), acne simples, condições da pele acneiforme, diabetes, doença de Parkinson, câncer, doença de Alzheimer inflamações, desordens imunológicas, desordens do lipídio, condições de obesidade, condições caracterizadas por perturbação da função da barreira epidermal, condições de distúrbio da diferenciação ou excesso da proliferação da epiderme ou membrana mucosa, ou desordens cardiovasculares.

- 10 Em um sétimo aspecto, a invenção define um processo de redução dos níveis de colesterol em um paciente que disto necessita, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para reduzir o nível de colesterol do composto de qualquer fórmula IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

- 15 Em uma preferencial concretização do sétimo aspecto, a invenção define um processo de redução dos níveis de colesterol em um paciente que disto necessita, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para reduzir o nível de colesterol do composto de acordo com a parte (A) das fórmulas IIa-d.

- 20 Em um oitavo aspecto, a invenção define um processo de tratamento, prevenção, ou melhoria de um ou mais sintomas da doença ou desordem que é afetada por colesterol, triglicérido, ou níveis de ácido biliar, compreendendo administrar para o paciente que disto necessita uma quantidade terapeuticamente efetiva do composto de quaisquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

- 25 Em uma preferencial concretização do oitavo aspecto, a invenção define um processo de tratamento, prevenção, ou melhoria de um ou mais sintomas da doença ou desordem que é afetada por colesterol, triglicérido, ou níveis de ácido biliar, compreendendo administrar para o paciente que disto necessita de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a parte (A) da fórmula IIa-d.

- 30 Em um nono aspecto, a invenção define um processo de modulação da atividade do receptor nuclear, compreendendo contactar o receptor nuclear com um composto de quaisquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

L 910

Em uma preferencial concretização do nono aspecto, a invenção define um processo de modulação da atividade do receptor nuclear, compreendendo contactar o receptor nuclear com um composto de acordo com a parte (A) da fórmula IIa-d.

5 Em uma concretização do nono aspecto, a invenção define o processo onde o receptor nuclear é um receptor nuclear não comercializado.

Em uma concretização do nono aspecto, a invenção define o processo onde o receptor nuclear é um receptor X do fígado.

10 Em uma preferencial concretização do nono aspecto, a invenção define o processo onde o receptor nuclear é um receptor X do fígado, onde o receptor x do fígado é LXR α ou LXR β .

Em um décimo-primeiro aspecto, a invenção define a processo de modulação do metabolismo do colesterol, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para modulação do metabolismo do colesterol de um composto de quaisquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

15 Em uma preferencial concretização do décimo-primeiro aspecto, a invenção define um processo de modulação do metabolismo do colesterol, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para modulação do metabolismo do colesterol de um composto de acordo com a parte (A) da fórmula IIa-d.

20 Em um décimo-segundo aspecto, a invenção define um processo de tratamento, prevenção ou melhoria de um ou mais sintomas de hipocolesterolemia Em um paciente que dele necessita, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de quaisquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

25 Em uma preferencial concretização do décimo-segundo aspecto, a invenção define um processo de tratamento, prevenção ou melhoria de um ou mais sintomas de hipocolesterolemia em um paciente que disto necessita, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a parte (A) da fórmula IIa-d.

30 Em um décimo-terceiro aspecto, a invenção define um processo de acréscimo do efluxo do colesterol da célula de um órgão, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para acréscimo do efluxo do colesterol de um composto de quaisquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

Em uma preferencial concretização do décimo-terceiro aspecto, a invenção define um processo de acréscimo do efluxo do colesterol para as células de um órgão, compreendendo

491,
1

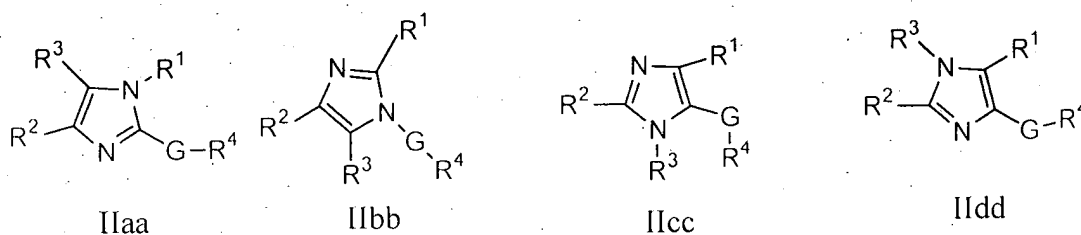
administrar uma quantidade efetiva para acréscimo do efluxo de colesterol de um composto de acordo com a parte (A) da fórmula IIa-d.

5 Em um décimo-quarto aspecto, a invenção define um processo de acréscimo da expressão do ATP-Binding Cassette (ABC1) na célula de um órgão, compreendendo administrar uma quantidade efetiva para acréscimo da expressão ABC1 de um composto de quaisquer das fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d, ou IV-XXXV.

Nas seguintes concretizações do primeiro aspecto, é entendido que se aplicam as seguintes condições:

- 10 (i) quando L^2 é uma ligação, ambos J e K não são ausentes;
- (ii) se o composto embora definido pela fórmula IIaa, então
- a. se J é fenil e K é tienil, furyl, ou tiazolil e q é 0, então R^1 não é 4-(NH_2SO_2)fenil, 4-(NH_2SO_2)-3-fluorfenil, p-(CH_3SO_2)fenil-, ou 4p-(CH_3SO_2)-3-fluorfenil-; e
- 15 b. se R^5 é piridil ou fenil opcionalmente substituído com um ou mais R^{5a} e L^1 é uma ligação, então G não é p-(NH_2SO_2)fenil ou p-(CH_3SO_2)fenil-;
- (iii) se o composto embora definido pela fórmula IIcc ou IIdd, então G não é p-(NH_2SO_2)fenil ou p-(CH_3SO_2)fenil-
- (iv) o composto não é 1-(bifenil-4-yl)-2,5-difenil-1H-imidazol.

20 Uma concretização da invenção refere se para compostos representados pelas fórmulas IIaa, IIbb, IIcc ou IIdd:



25 Como um isômero, uma mistura de estereoisômeros, uma mistura racêmica destes estereoisômeros, ou como um tautômero; ou como um sal farmaceuticamente aceitável, pró-medimento, solvato ou polimorfos destes.

Cada R^1 substituído é independentemente selecionado do grupo constituído de R^5 e $-L_1-R^5$.

30 Em outra concretização, R^1 é substituído por R^5 ; preferencialmente R^5 é selecionado do grupo consistindo de 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático, 5-12 ramos heterociclil ou heteroaril tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S; R^5 é opcionalmente

substituído na posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a} , R^5 é preferencialmente tienil, furanil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, isoxazolil, piridinil, pirimidinil, imidazolil e fenil.

Exemplos de R^{5a} grupos incluindo halógeno, C_{1-6} haloalcil, hidroxil, nitro, C_{1-6} grupo alifático, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcilOR¹¹, OCOR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilSR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂N(R¹¹)₂; arilalcil, ariloxiaril, aril C_{1-6} alcoxi, OC₁₋₆ alcilCOR¹¹, OC₁₋₆ alcilN(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilN(R¹¹)₂; C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{0-6} alcilN(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcilCOON(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilCON(R¹¹)₂; C_{0-6} alcilC≡N, OC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcilOCON(R¹¹)₂, ou C_{1-6} alcilOC₁₋₆ alcil. R^{5a} é opcionalmente substituído para a posição de substituído com SO₂R¹¹, C_{0-6} alcoxiaril, 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático, ou 5-12 ramos heterociclil ou heteroaril tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S. Preferencialmente, R^{5a} é Cl, Br, F, C_{1-6} alcil, C_{1-6} haloalcil, C_{1-6} alcoxi, OC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilCON(R¹¹)₂, NO₂, e OC₁₋₆ alcilCON(R¹¹)₂. Exemplos de R^{5a} incluem OCH₂C(CH₃)₃, Cl, F, Br, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CF₃, COOH, OCH₃, OH, NO₂, OCOCH(CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, NHCOCH₃, OCON(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCON(CH₂)₂CH₃, OCONHCH(CH₃)₂, O(CH₂)₂, CONH₂, O(CH)(CH₃)₂, C_{1-6} alcil, OCH₂COOH, OCH₂COOC(CH₃)₃, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃, ou OCH₂CH₂OH. Mais preferencialmente, R^{5a} é Cl, F, ou CF₃.

Em outra concretização, R^1 é substituído por-L₁-R⁵. Preferencialmente R^5 é selecionado de um grupo consistindo de 5 a 12 ramos do anel aromático ou não aromático, 5-12 ramos heterociclil ou heteroaril tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S; R^5 é opcionalmente substituído para posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{5a} . Exemplos de preferencial R^5 inclui fenil, piridinil, oxazolil, tienil, tiazolil, morfolinil, furanil, imidazolil, piperazinil, pirimidinil, isoxazolil ou piperidinil, preferencialmente, oxazolil, piridinil, fenil, furanil, tienil ou tiazolil.

Concretizações para L₁ incluindo uma ligação direta, C_{1-6} alkoxi, carbonila, SO₂, CS, CON(R¹¹)₂, CONR¹¹OR¹¹, CONR¹¹N(R¹¹)₂, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-, 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático, 5-12 ramos heteroaril ou heterociclil tendo um ou mais heteroátomos N, O, ou S que é opcionalmente substituído para uma posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{14} . Outra concretização para L₁ é-(CH₂)_m-V-(CH₂)_n-; ou V-(CH₂)_n-V; m é 0-6; n é 0-6; V é independentemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -CONR¹¹OR¹¹-,

-CONR¹¹NR¹¹-, -CONR¹¹-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -SO₂N(R¹⁰)-, cicloC₃₋₆ alcil, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalcil ou -NR¹⁰CONR¹⁰-. A preferencial L₁ é selecionado de um grupo consistindo de CONH, C₁₋₆ alidil, CO, SO₂, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, OCH₂CH₂, OCH₂CO, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, e CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂.

- 5 Preferencial L₁ é selecionado de um grupo consistindo de CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, OCH₂ e OCH₂CH₂. Preferencialmente R⁵ é selecionado de um grupo consistindo de fenil, piridinil, oxazolil, tienil, tiazolil, furanil, morfolinil, imidazolil, piperazinil, pirimidinil, isoxazolil e piperidinil. Outro preferencial R^{5a} inclui halógeno, haloalcil, OCH₂CON(CH₃)₂, OCH₂COOC(CH₃)₃, OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, OCH₂COOH, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₂, OCON(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₂OH, OCONHCH₂CH₃, ou NHCOCH₃.

- 10 Em outra concretização, R² é independentemente selecionado de um grupo consistindo de R^{7e} L₃-R⁷; cada R⁷ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₆ alcil, halógeno, C₁₋₆ haloalcil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcilOR¹¹, C₀₋₆ alcilCOOR¹¹, C₀₋₆ alcilCON(R¹¹)₂, C₀₋₆ alcilN(R¹¹)₂, C₀₋₆ alcilOR¹¹, C₀₋₆ alcilC≡N, cicloC₃₋₆ alcilC≡N, C₀₋₆ alcil CONR¹¹N(R¹¹)₂, C₀₋₆ alcilCONR¹¹OR¹¹, C₀₋₆ alcilOCOR¹¹, C₀₋₆ alcilSO₂N(R¹¹)₂, cicloC₃₋₆ alcil, cicloC₃₋₆ alcilOR¹¹, C₀₋₆ alcilCOR¹¹; 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático; ou 5-12 ramos heteroaril e heterociclil tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S; R⁷ é opcionalmente substituído para uma posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{7a};

- 20 Outra concretização é que R² é R⁷, selecionado de grupo consistindo 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático; 5-12 ramos heteroaril e heterociclil tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S. R⁷ é opcionalmente substituído para uma posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{7a};

- 25 Preferencialmente R⁷ é fenil, piridinil, tienil, furanil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, pirimidinil, naftil, hidrogênio, CF₃, C₁₋₆ alcilC≡N, CH₂OH, COOCH₃, COON(R¹¹)₂ ou COOR¹¹. Outros exemplos de R⁷ inclui trifluometil, CH₂C≡N, C(CH₃)₂C≡N, COOCH₃, CH₂OH, CONHCH₂CH₃, CONHOCH₂CH(OH)CH₂OH, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂CH₂OCH₃, CH₂COOCH₃, CON(CH₃)₂, COOCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂CH₂OCH₃, OCOCH(CH₃)₂, OCH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONHCH₂(CH₃), C(CH₃)₂OH, COOH, nitro, cicloC₃₋₆ alcil, cicloC₃₋₆ alcilOR¹¹, cicloC₃₋₆ alcilC≡N, ou COOCH(CH₃)₂. Melhor ainda, R⁷ é CF₃, COOCH₃, COOH, ou CONHCH₂CH₃. Quando R⁷ é fenil ou piridinil, preferencial R^{7a} é selecionado de grupo consistindo de halógeno, C₁₋₆ alcil, C₁₋₆ alcoxi, e C₁₋₆ haloalcil. Exemplos

de R^{7a} inclui halógeno, trifluormetil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alkoxi, $CH=CHCOOH$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $OCONHCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, OH , OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2OCOCH(CH_3)_2$, $OCONHCH_3$, OCH_2CH_3 , e $OCH(CH_3)_2$.

5 Outra concretização é que R^2 é L_3-R^7 . Um preferencial L_3 é independentemente selecionado de uma ligação direta, $-CS-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-CONR^{11}-$, $-C(=NR^{11})-$, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(=NN(R^{11})_2)-$, $(CH_2)_m-V_1-(CH_2)_n-$ ou $-V_1-(CH_2)_n-V_1-$; m é 0-6; n é 0-6; V_1 é independentemente $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{11}-$, $-CR^{11}NR^{11}-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-NR^{10}CONR^{10}-$, ciclo C_{3-6} alcil, $-NR^{10}CSNR^{10}-$, ciclo C_{3-6} haloalcil ou $-SO_2N(R^{10})$. Melhor ainda, L_3 é CH_2 , CO , OCH_2 , CH_2OCH_2 , $CONH$, CH_2OCOH_2 , CH_2NHCH_2 , $CH_2NC(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)CH_2$, CH_2COCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2CH_2$, ciclohexamina ou ciclopropanamina.

10 Cada R^{7a} é independentemente um halógeno, C_{1-6} alcil, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, C_{1-6} alkoxi, C_{0-6} alcil OR^{11} , C_{0-6} alcil $OCOOR^{11}$, C_{0-6} alcil $NR^{11}COR^{11}$, C_{0-6} alcil SO_2NCOR^{11} , C_{0-6} alcil $SO_2N(R^{11})_2$, C_{0-6} alcil SR^{11} , $(C_{0-6}$ alcil) $C=O(OR^{11})$, $OVOR^{11}$, C_{1-6} haloalcil, OC_{1-6} haloalcil, haloaril, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, aril C_{0-6} alcilcarboxi, $NR^{11}SO_2R^{11}$, OC_{1-6} alcil, OC_{0-6} alcil $COOR^{11}$, C_{0-6} alcoxiheteroaril, C_{0-6} alkoxiheterocicilil, ciclo C_{3-6} alcil $COOR^{11}$, ciclo C_{3-6} alcilamina; 5 a 12 ramos do anel aromático ou não aromático, ou 5 a 12 ramos heteroaril ou heterocicilil tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S; Exemplos de R^{7a} é

20 selecionado de grupo consistindo de halógeno, trifluormetil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alkoxi, $CH=CHCOOH$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $OCONHCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, OH , OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2OCOCH(CH_3)_2$, $OCONHCH_3$, OCH_2CH_3 , e $OCH(CH_3)_2$.

25 Cada R^{7a} pode ser substituído para posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^8 ; cada R^8 é independentemente C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcil, C_{1-6} haloalcil OR^{11} , C_{0-6} alcil OR^{11} , C_{0-6} alcil $CON(R^{11})_2$, C_{0-6} alcil COR^{11} , C_{0-6} alcil $COOR^{11}$, $NR^{11}COOR^{11}$, ou C_{0-6} alcil SO_2R^{11} .

30 Exemplos de R^{7a} são selecionados de grupo consistindo de halógeno, trifluormetil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alkoxi, $CH=CHCOOH$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $OCONHCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, OH , OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2OCOCH(CH_3)_2$, $OCONHCH_3$, OCH_2CH_3 , e $OCH(CH_3)_2$.

Cada R^3 é independentemente selecionado de grupo consistindo de R^6 e $-L-R^6$. Uma concretização é que R^3 é R^6 e é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi,

C_{1-6} haloalcil, C_{0-6} haloalcilOR¹¹, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{0-6} alcilCON(R¹¹)₂, OCON(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilCOR¹¹, CONR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alcilCOOR¹¹; 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático; 5-12 ramos heteroaril ou heterociclil tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S; cada R⁶ pode ser substituído para posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{6a};

5 preferencialmente R⁶ é hidrogênio ou opcionalmente substituído por fenil.

Cada R^{6a} é independentemente halógeno, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcil, C_{0-6} haloalcilOR¹¹, CON(R¹¹)₂, CONR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alcilCOOR¹¹, CR¹¹=CR¹¹COOR¹¹, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{0-6} alcilCOR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilOCOOR¹¹, C_{0-6} alcilNR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSR¹¹, (C_{0-6} alcil)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, OC₁₋₆ haloalcil, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, arilC₀₋₆ alcilcarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆ alcil, OC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcoxiheteroaril, C_{0-6} alcoxiheterociclil, cicloalcilCOOR¹¹.

Outra concretização é que R³ é L-R⁶, L é independentemente selecionado da ligação direta, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -CS-, -C(=NN(R¹¹)₂)-, C_{2-6} cadeia alidil onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-,

15 -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- ou -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m é 0-6; n é 0-6; V₀ é independentemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O), -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalcil ou -SO₂N(R¹⁰)-. Exemplos de L inclui O, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂ ou OCH₂CH₂.

Cada R⁴ é independentemente selecionado de C_{1-6} alcil, CR¹¹=CR¹¹COOH, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{0-6} alcilCOR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilOCOOR¹¹, C_{0-6} alcilNR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSR¹¹, (C_{0-6} alcil)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C_{1-6} haloalcil, C_{0-6} alcilC≡N, OC₁₋₆ haloalcil, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, arilC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆ alcil, OC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcoxiheteroaril, C_{0-6} alcoxiheterociclil, cicloalcilCOOR¹¹, a 5-12 ramo do anel aromático ou não-aromático, ou 5-12 ramos heteroaril ou heterociclil tendo um ou mais

30 heteroátomos N, O ou S. Preferencial R⁴ é selecionado do grupo consistindo de OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C_{1-6} alcil, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, ciclobutane-COOH, OC(CH₃)₂COOH,

CF_3 , $C(CH_3)_2COOH$, CH_2COOCH_3 , CH_2CH_2COOH , OCH_2COOCH_3 , e $COCH_3$. Preferencialmente, R^4 é SO_2CH_3 , $SO_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3 , ou SCH_3 .

5 Cada R^4 é opcionalmente substituído para a posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{4a} . cada R^{4a} é independentemente selecionado de C_{1-6} alcil, (C_{1-6} alcil) $C=O(OR^{11})$; C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcil OR^{11} , C_{0-6} alcil COR^{11} , C_{0-6} alcil SO_2R^{11} , C_{0-6} alcil $SO_2N(R^{11})_2$; C_{0-6} alcil SR^{11} , (C_{0-6} alcil) $C=O(OR^{11})$, halógeno, C_{1-6} haloalcil, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, aril C_{0-6} alcil $COOR^{11}$, C_{0-6} alcil $C\equiv N$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, OC_{1-6} alcil, ou OC_{0-6} alcil $COOR^{11}$.

Cada R^{10} é independentemente selecionado de R^{11} , $C(=O)R^{11}$, CO_2R^{11} , SO_2R^{11} .

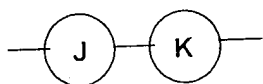
10 Cada R^{11} é independentemente selecionado de hidrogênio ou substituído ou não substituído C_{1-8} grupo alifático; C_{1-6} haloalcil; $N(R^{12})_2$; 5 a 12 ramos do anel aromático ou não aromático, ou 5 a 12 ramos heteroaril ou heterociclil tendo um ou mais heteroátomos N, S ou O; que é opcionalmente substituído pela posição de substituíveis com um ou mais Radicais de R^{12} .

15 Cada R^{12} é independentemente halógeno, C_{1-6} haloalcil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, (C_{1-6} alcil) $C=O(OR^{13})$; C_{0-6} alcil COR^{13} , C_{0-6} alcil SO_2R^{13} , C_{0-6} alcil $CON(R^{13})_2$, C_{0-6} alcil $CONR^{13}OR^{13}$, C_{0-6} alcil OR^{13} , C_{0-6} alcil $SO_2N(R^{13})_2$, C_{0-6} alcil SR^{13} , (C_{0-6} alcil) $C=O(OR^{13})$, C_{0-6} haloalcil OR^{13} , ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{0-6} alcoxiaril, aril C_{0-6} alcilcarboxi, C_{0-6} alcil $NR^{13}SO_2R^{13}$, OC_{1-6} alcil, ou OC_{1-6} alcil $COOH$.

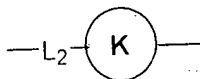
20 Cada R^{13} é independentemente hidrogênio ou substituído ou não substituído C_{1-8} grupo alifático.

Cada R^{14} é independentemente C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, halógeno, C_{1-6} haloalcil, C_{0-6} alcil $CON(R^{11})_2$, C_{0-6} alcil $CONR^{11}OR^{11}$, C_{0-6} alcil OR^{11} , ou C_{0-6} alcil $COOR^{11}$.

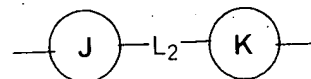
25 Outra concretização da invenção é que G é independentemente G1, G2 ou G3;



G1



G2



G3

Cada Anel J ou Anel K pode ser independentemente ausente, iguais ou diferentes e é independentemente selecionado de 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático, ou 5-12 ramos heterociclil ou heteroaril tendo um ou mais heteroátomos, N, S ou O.

30 Cada Anel J ou Anel K independentemente é opcionalmente substituído para a posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^4 . Anel J é preferencialmente um anel

497

fenil ou 5-6 ramos do anel heteroaril. Exemplos de Anel J incluem fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, bifenil, naftil, piperidinil, piperazinil, ou imidazolil. Um preferencial Anel J é tienil ou fenil. O Anel J é opcionalmente substituído para a posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^4 . Adequado Anel J substituído designado como

5 R^4 inclui metilsulfonil, ou C_{1-6} alifático grupo ou substituído selecionado de um grupo consistindo de $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{1-6} alcilCOR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilOCOOR¹¹, C_{0-6} alcilCON(R¹¹)₂, OC_{1-6} alcilCON(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilC≡N, C_{0-6} alcilNR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcil SO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSR¹¹, (C_{0-6} alcil) C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C_{1-6} haloalcil, OC_{1-6} haloalcil, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, arilC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, OC_{1-6} alcil, OC_{0-6} alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcoxiheteroaril, C_{0-6} alkoxiheterocicilil, cicloalcilCOOR¹¹, 5-12 ramos de Anel aromático ou Anel não-aromático, e 5-12 ramos heteroaril ou heterocicilil tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S. Exemplos de preferencial R^4 inclui OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C_{1-6} alcil, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH,

15 NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, C(CH₂CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, C(CH₃)₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, CH=CHCOOH, OCH₂COOCH₃, COCH₃, OCH₃, COOC(CH₃)₃, ciclobutane-COOH, OC(CH₃)₂COOH, CH₂CH₃, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂COOCH₃, OCON(CH₂CH₃)₂, NHCOCH₃, ou CF₃.

Exemplos de Anel K incluem fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, bifenil, naftil, piperidinil, piperazinil, isoxazolil, pirimidinil, ou imidazolil. Anel K é opcionalmente substituído para a posição de substituível com um ou mais radicais de R^4 . Adequado Anel K substituído designado como R^4 inclui metilsulfonil, ou C_{1-6} grupo alifático ou substituído selecionado de grupo consistindo de $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{1-6} alcilCOR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilOCOOR¹¹, C_{0-6} alcilNR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSR¹¹, (C_{0-6} alcil)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C_{1-6} haloalcil, OC_{1-6} haloalcil, C_{0-6} alcilC≡N, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, arilC₀₋₆ alcilcarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC_{1-6} alcil, OC_{0-6} alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcoxiheteroaril, C_{0-6} alkoxiheterocicilil, cicloalcil COOR¹¹, 5-12 ramos aromático ou não-aromático do anel, e 5-12 ramos heteroaril ou heterocicilil tendo um ou mais

20 heteroátomos N, O ou S. Preferencialmente, Anel K é fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, bifenil, naftil, piperidinil, piperazinil, isoxazolil, pirimidinil, ou imidazolil. Quando o Anel K é um fenil ou piridinil, é preferencialmente substituído pelo metilsulfonil.

25

30

Exemplos de preferenciais grupos R^4 inclui OH, CN, $C(CH_3)_2OH$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $SO_2CH_2CH_3$, $SO_2C(CH_3)_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, CH_2COOH , $C(CH_3)_2COOH$, $NHSO_2CH_3$, F, Cl, Br, $C(CH_2CH_3)_2COOH$, CH_2COOCH_3 , $C(CH_3)_2COOCH_3$, CH_2CH_2COOH , $CH=CHCOOH$, OCH_2COOCH_3 , $COCH_3$, OCH_3 , $COOC(CH_3)_3$, ciclobutano-COOH, $OC(CH_3)_2COOH$, CH_2CH_3 , CH_3 , $CH(CH_3)_2$, CH_2COOCH_3 , $OCON(CH_2CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, ou CF_3 .

10 L_2 é $-(CH_2)_m-V_2-(CH_2)_n-$ ou $-V_2-(CH_2)_m-V_2-$; m é 0-6; n é 0-6; V_2 é independentemente $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CON(R^{11})-$, $-CON(R^{11})O-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OR^{11}N-$, $-OR^{11}COO-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-NR^{10}CONR^{10}-$, ciclo C_{3-6} alcil, $-NR^{10}CSNR^{10}-$, ciclo C_{3-6} haloalcil ou $-SO_2N(R^{10})-$; C_{0-6} alidil onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida pela $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CON(R^{11})-$, $-CON(R^{11})O-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, ciclo C_{3-6} alcil ou $-SO_2N(R^{10})-$; 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático, 5-12 ramos heteroaril ou heterocicil tendo um ou mais heteroátomos, N, S ou O onde é opcionalmente substituído para a posição de substituível com um ou mais radicais de R^9 . Alternativamente, L_2 é uma ligação direta, $-CS-$, $-C_{1-6}$ alcil-, $-C_{1-6}$ alcoxi-, $-C_{0-6}$ alcilCOO-, $-CH=CHCOO-$, $-C_{0-6}$ alcilCONR¹¹-, $-OC_{0-6}$ alcilCOO-, $-C_{0-6}$ alcilSO₂-, $-C_{0-6}$ alkyN(R¹¹)-, $-C_{0-6}$ alcilN(R¹¹)-, $-C_{0-6}$ alcilCO-, -cicloalcilamina-, $-C(=NR^{11})-$, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(=NN(R^{11})_2)-$; 5-12 ramos do anel aromático ou não aromático, ou 5-12 ramos heteroaril ou heterocicil tendo um ou mais heteroátomos, N, S ou O onde é opcionalmente substituído para a posição de substituível com um ou mais radicais de R^9 . Preferencial L_2 é selecionado de um grupo consistindo de $-CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2COOCH_2-$, $-CONHCH_2-$, e $-C\equiv C-$.

25 Em outra concretização onde G é G1, R^1 é R^5 e R^2 é R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc, ou Ildd é G1, a mais preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características, selecionado de um grupo consistindo de:

- 30 a) R^1 é fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, isoxazolil, pirimidinil, ou imidazolil; R^5 é opcionalmente substituído para a posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a} ;
- b) R^{5a} é halógeno, trifluormetil, $OCONHCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, OH, OCH_3 , COOH, $COOCH_3$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2OCOCH(CH_3)_2$, $OCONHCH_3$, OCH_2CH_3 , ou $OCH(CH_3)_2$;

c) R^2 é trifluometil, COOCH_3 , CH_2OH , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CONHOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, COOH , nitro ou $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$;

5

d) R^3 é hidrogênio ou opcionalmente substituído fenil;

e) Anel J é tienil, tiazolil, furanil, piridinil ou fenil;

a) Anel K é opcionalmente substituído fenil ou piridinil; e

b) R^4 é OH, CN, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , CH_2CF_3 , C_{1-6} alcil, halógeno ou CH_2COOH .

10

Em outra concretização onde G é G1, R^1 é R^5 e R^2 é R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, IIbb, IIcc, ou IIdd é G1, a mais preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas de um grupo consistindo de:

15

a) R^1 é tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazolil, pirimidinil ou fenil; R^5 é opcionalmente substituído para a posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{5a} ;

b) R^{5a} é halógeno, trifluometil, $\text{OCONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{OCONH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , OH, OCH_3 , COOH , COOCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, OCONHCH_3 , OCH_2CH_3 , ou $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

20

c) R^2 é R^7 independentemente selecionado de $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{N}$, ciclo C_{3-6} alcil $\text{C}\equiv\text{N}$, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazolil, pirimidinil ou fenil; R^7 é opcionalmente substituído para a posição de substituíveis com um ou mais radicais de R^{7a} ;

25

d) R^{7a} é selecionado de grupo consistindo de halógeno, trifluometil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alkoxi, $\text{CH}=\text{CHCOOH}$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $\text{OCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , OH, OCH_3 , COOH , COOCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, OCONHCH_3 , OCH_2CH_3 , e $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

e) R^3 é hidrogênio ou opcionalmente substituído fenil;

f) Anel J é tienil, tiazolil, furanil, piridinil, ou fenil;

30

g) Anel K é opcionalmente substituído fenil ou piridinil; e

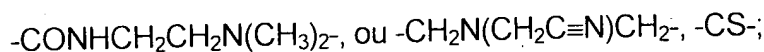
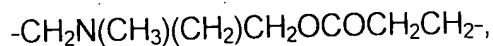
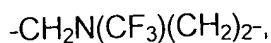
h) R^4 é OH, CN, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{CH}=\text{CHCOOH}$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, SCH_3 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, CF_3 , F, Cl, ou Br.

Outra concretização é que G é G1, R¹ é L₁-R⁵ e R² é R⁷. Onde G nas fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc, ou Ildd é G1, a preferencial concretização desta invenção descreve o composto tendo uma ou mais características selecionada de grupo compreendida de:

- 5
- R¹ é L₁-R⁵; R⁵ é fenil, piridinil, morfolinil, oxazolil, furanil, tiazolil ou tienil; R⁵ é opcionalmente substituído por R^{5a};
 - R^{5a} é halógeno ou trifluometil;
 - L₁ é CS, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, OCH₂, OCH₂CO, ou OCH₂CH₂;
 - R² é trifluometil, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, ou CONHCH₂CH₂CH₂OCH₃.
 - R³ é hidrogênio ou fenil opcionalmente substituído por R^{6a};
 - Anel J é tienil, piridinil, furanil, tiazolil ou fenil; Anel K é substituído por fenil ou piridinil; e
 - R⁴ é SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆ alcil, halógeno ou CH₂COOH.
- 10
- 15

Outra concretização é que G é G1, R¹ é R⁵ e R² é L₃R⁷. Quando G das fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc, ou Ildd é G1, uma preferencial concretização desta invenção descreve o composto tendo uma ou mais característica selecionada de grupo consistindo de:

- 20
- R¹ é R⁵ selecionados de grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazolil, pirimidinil e fenil; R⁵ é opcionalmente substituído para posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a};
 - R^{5a} é OCH₂C(CH₃)₃, Cl, F, Br, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CF₃, COOH, OCH₃, OH, NO₂, OCOCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OCONHCH(CH₃)₂, O(CH₂)₂, CONH₂, O(CH)(CH₃)₂, C₁₋₆ alcil, OCH₂COOH, OCH₂COOC(CH₃)₃, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, OC(CH₂)₂COOH, OCONH(CH₃)₂, OCONCH₃, OCONHCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃, e O(CH₂)₂OH.
 - R² é L₃-R⁷; R⁷ é fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piperidinil, imidazolil, piperazinil, ou piridinil;
 - L₃ é -CO-, -C₁₋₆ alidil-, -CONH-, -CONR¹¹-, -CONR¹¹NR¹¹-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂N(CH₃)₂-, -CH₂NHCH₂-, -CONR¹¹O-, -CH₂OCOCH₂-, -CH₃N(CH₃)(CH₂)-, -CH₂N(ciclopropane)CH₂-, -CH₂NC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(ciclohexane)CH₂-, -CH₂NCH(CH₃)₂CH₂-.
- 25
- 30



e) R^{7a} é selecionado de grupo consistindo de halógeno, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, CH_2COOH , COOCH_3 , CH_2OH e OCH_3 .

5

f) R^3 é hidrogênio ou fenil opcionalmente substituído por R^{6a} ;

g) Anel J é tienil, piridinil, tiazolil ou fenil;

h) Anel K é substituído por fenil ou piridinil; e

i) R^4 é SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , SO_2NH_2 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, CH_2COOH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, NHSO_2CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 ou COCH_3 ;

10

Outra concretização é que G é $G1$, R^1 é L_1-R^5 e R^2 é L_3-R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, IIbb, IIcc, ou IIdd é $G1$, uma preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas do grupo consistindo:

a) R^5 é L_1-R^5 ; R^5 é selecionado de grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, imidazolil, piperazinil, piperidinil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, pirimidinil, imidazolil e fenil; R^5 é opcionalmente substituído para a posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a} ;

15

b) R^{5a} é C_{1-6} alcil, C_{1-6} alcoxi, COOH , halógeno ou trifluormetil;

c) L_1 é CS, CH_2 , CH_2O , CH_2CH_2 , OCH_2CH_2 , OCH_2CO , $\text{C}=\text{O}$, SO_2 , CONH , $\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, ou $\text{CONHCH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$;

20

d) R^2 é L_3-R^7 ; R^7 é selecionado de um grupo consistindo de fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, pirimidinil, imidazolil, CF_3 , ciclo C_{3-6} alcil $\text{C}\equiv\text{N}$, C_{0-6} alcil $\text{C}\equiv\text{N}$ e COOCH_3 ; R^7 é opcionalmente substituído para a posição de substituível com um ou mais radicais de R^{7a} ;

25

e) L_3 é CH_2 , CS, CH_2OCH_2 , $\text{NC}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$, CONH , CO, CONR^{11} , OCH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$, $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$, $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$, cicloalcilamina, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, ou $\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$;

f) R^{7a} é selecionado de grupo consistindo de halógeno, trifluormetil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} alkoxi, $\text{CH}=\text{CHCOOH}$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $\text{OCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , OH, OCH_3 , COOH , COOCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, OCONHCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{CF}_3$, e $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

30

g) R^3 é hidrogênio ou fenil opcionalmente substituído com R^{6a} ;

- h) Anel J é tienil, tiazolil, piridinil, furanil ou fenil; Anel K é opcionalmente substituído por fenil ou piridinil; e
- i) R^4 é SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, CH_2COOH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, NHSO_2CH_3 , F, Cl, ou Br.

5 Outra concretização é que G é G2 e R^1 é R^5 e R^2 é R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc, ou Ildd é G2, preferencialmente concretização desta invenção relata composto tendo uma ou mais características selecionado de grupo consistindo de:

- a) R^1 é R^5 selecionado de grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, pirimidinil, imidazolil e fenil; R^5 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicals de R^{5a} ;
- b) R^2 é R^7 selecionado de grupo consistindo de fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, pirimidinil, imidazolil, CF_3 , ciclo C_{3-6} alcil $\text{C}\equiv\text{N}$, C_{0-6} alcil $\text{C}\equiv\text{N}$, e COOCH_3 ; R^7 substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicals de R^{7a} ;

10

- c) R^3 é hidrogênio ou opcionalmente substituído por fenil;
- d) L_2 é selecionado do grupo consistindo de $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{COOCH}_2-$, $-\text{O}-$, $\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CONHOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CS}-$;
- e) Anel J ou K é substituído por fenil, bifenil, piridinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, furanil, tienil, ou naftil; e

20

- f) R^4 é selecionado do grupo consistindo de OH, CN, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, CH_2COOH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, NHSO_2CH_3 , F, Cl, Br, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{OCH}_2\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2COOH , $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$, CH_2OH , COCH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, ciclobutane-COOH, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ e CF_3 .

25

Outra concretização é que G é G2, R^1 é L_1-R^5 e R^2 é R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc, ou Ildd é G2, uma preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas do grupo consistindo de:

- a) R^1 é L_1-R^5 ; R^5 é substituído por fenil ou piridinil;
- b) R^{5a} é halógeno, trifluormetil, C_{1-6} alcil, C_{1-6} haloalcil, nitro, C_{1-6} alcoxi, ou $\text{OCON}(\text{C}_{1-6} \text{ alcil})_2$;
- c) L_1 é CH_2 , CH_2O , CH_2CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, SO_2 , CONH , $\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou OCH_2CH_2 , $-\text{CS}-$;

30

d) R^2 e R^7 é selecionado do grupo consistindo de fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piridinil, CF_3 , ciclo C_{3-6} alcil $C\equiv N$, C_{0-6} alcil $C\equiv N$ ou $COOCH_3$;

e) R^3 é hidrogênio ou fenil opcionalmente substituído por R^{6a} ;

5 f) Anel J ou K é substituído por fenil, tienil, furanil, piperazinil, piperidinil ou piridinil;

g) L_2 é $CONH$, $CONHCH_2$, CH_2O , OCH_2COOCH_2 , O , $C\equiv C$, $-CS-$, OCH_2CH_2 ou $CONHOCH_2CH(OH)CH_2O$; e

h) R^4 é selecionado do grupo consistindo de halógeno, C_{1-6} haloalcil, C_{1-6} alcil $COOR^{11}$, e metil sulfonil.

10

Outra concretização é que G é G_2 , R^1 é R^5 e R^2 é L_3R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, IIbb, IIcc, ou IIdd é G_2 , uma preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas do grupo consistindo de:

a) R^1 é R^5 selecionado do grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazolil, pirimidinil e fenil; R^5 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a} ;

15

b) R^{5a} é halógeno ou trifluormetil;

c) R^2 é L_3R^7 ; R^7 é selecionado do grupo consistindo de fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piridinil, fenil, imidazolil, isoxazole, pirimidinil, CF_3 , ciclo C_{3-6} alcil $C\equiv N$, C_{0-6} alcil $C\equiv N$ e $COOCH_3$; R^7 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{7a} ;

20

d) L_3 é $-CS-$, CH_2 , CH_2OCH_2 , NCH_2 $(CH_2)_2$, $CH_2N(CH_2)_2$, CH_2CN , $CONH$, CO , ou $CONHCH_2$;

e) R^3 é hidrogênio ou opcionalmente substituído por fenil;

f) Anel J ou K é substituído por fenil, furanil, tienil, piridinil, bifenil ou naftil;

25

g) L_2 é $CONH$, CS , $CONHCH_2$, CH_2O , OCH_2COOCH_2 , OCH_2CH_2 , or
or OCH_2 ; and

h) R^4 é SO_2CH_3 , $SO_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3 , CH_2COOH , $C(CH_3)_2COOH$, $NHSO_2CH_3$, F , Cl , Br , SCH_3 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, $COOCH_2CO$, OCH_3 , CH_2COOH , CH_2COOCH_3 , $CH(CH_3)_2COOH$, $OC(CH_3)_2COOH$, $COOC(CH_3)_3$, ciclobutane- $COOH$, $C(CH_3)_2COOH$, OCH_2COOCH_3 , e CF_3 .

30

Outra concretização é que G é G_3 , R^1 é R^5 e R^2 é R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, IIbb, IIcc, ou IIdd é G_3 , uma preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas do grupo consistindo de:

- 5
- a) R^1 é R^5 selecionado do grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazole, pirimidinil e fenil; R^5 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a} ;
- b) R^2 é R^7 selecionado do grupo consistindo de fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazole, pirimidinil, CF_3 , halógeno, ciclo C_{3-6} alci $C\equiv N$, C_{0-6} alci $C\equiv N$ e $COOCH_3$; R^7 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{7a} ;
- c) R^3 é hidrogênio ou opcionalmente substituído por fenil;
- d) L_2 é selecionado do grupo consistindo de $-CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CS-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2COOCH_2-$, $-COOCH_2-$, $-CO-$, $-OCH_2-$, $-OCO-$, $-NHCON-$, $-O-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCON-$, e $-SO_2-$;
- e) Anel J ou K é substituído por fenil, bifenil, piridinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tienil, pirimidinil ou naftil;
- f) R^4 é metilsulfonil, halógeno, haloalci, CH_2COOH , OCH_2 -fenil, CH_2COO -fenil, OCH_2COOH , ou $OCH_2CHN(CH_3)_2$; e
- 15
- g) R^{5a} é $OCH_2C(CH_3)_3$, Cl, F, Br, $OCH_2CH(CH_3)_2$, OCH_2CH_3 , CF_3 , $COOH$, OCH_3 , OH, NO_2 , $OCOCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, $OCONHCH(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2$, $CONH_2$, $O(CH)(CH_3)_2$, C_{1-6} alci, OCH_2COOH , $OCH_2COOC(CH_3)_3$, $O(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$, $OCOC(CH_3)_3$, $OC(CH_2)_2COOH$, $OCONH(CH_3)_2$, $OCONCH_3$, $OCONHCH_2CH_2CH_3$, $OC(CH_3)_2COOC(CH_3)_3$, e $O(CH_2)_2OH$.

20

Outra concretização é que G é G3, R^1 é L_1-R^5 e R^2 é R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, IIbb, IIcc, ou IIdd é G3, uma preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas do grupo consistindo de:

- 25
- a) R^1 é L_1-R^5 ; R^5 é substituído por fenil ou piridinil;
- b) R^{5a} é halógeno ou trifluormetil;
- c) L_1 é CH_2 , CH_2O , CH_2CH_2 , $C=O$, SO_2 , $CONH$, $CONHC(CH_3)_2$, CS , $CONH(CH_2)_3OCH_2$, $CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ou OCH_2CH_2 ;
- d) R^2 é halógeno, C_{1-6} alci, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} carboxialci, ou CF_3 ;
- e) R^3 é hidrogênio ou fenil opcionalmente substituído por R^{6a} ;
- 30
- f) Anel J ou K é fenil, piridinil, tienil, furanil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, isoxazolil, pirimidinil, imidazolil, ou bifenil; e
- g) L_2 é CS , $CONH$, $CONHCH_2$, CH_2O , OCH_2COOCH_2 , OCH_2 ou OCH_2CH_2 ;

h) R^4 é selecionado do grupo consistindo de halógeno, C_{1-6} haloalcil, C_{1-6} alcilCOOR¹¹, e metil sulfonil.

Outra concretização é que G é G3, R^1 é R^5 e R^2 é L_3R^7 . Quando G das fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc, ou Ildd é G3, uma preferencial concretização desta invenção descreve um composto tendo uma ou mais características selecionadas do grupo consistindo de:

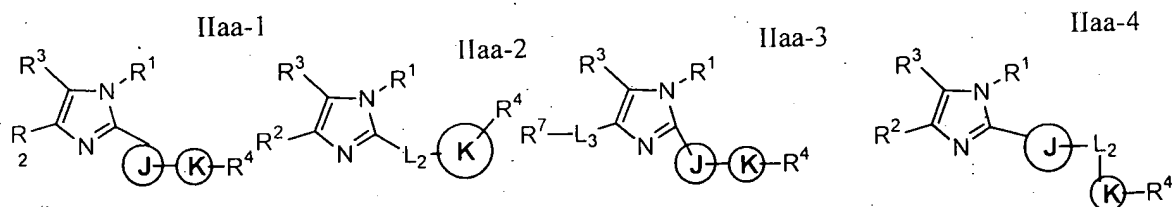
- 5 a) R^1 é selecionado do grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, imidazolil, pirimidinil e fenil; R^5 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a} ;
- b) R^2 é L_3-R^7 ; R^7 é fenil, piridinil, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, oxazolil, piperidinil, imidazolil, piperazinil, piridinil, isoxazolil, imidazolil, pirimidinil, CF_3 , ciclo C_{3-6} alcilC≡N, C_{0-6} alcilC≡N e $COOCH_3$; R^7 é opcionalmente substituído para uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{7a} ;
- 10 c) L_3 é $-CO-$, $-CS-$, $-C_{1-6}$ alidil-, $-CONH-$, $-CONR^{11}-$, $-CONR^{11}NR^{11}-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2N(CH_3)_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CONR^{11}O-$, $-CH_2OCOCH_2-$, $-CH_3N(CH_3)(CH_2)-$, $-CH_2N(\text{ciclopropane})CH_2-$, $-CH_2NC(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2N(\text{ciclohexane})CH_2-$, $-CH_2NCH(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2N(CF_3)(CH_2)_2-$, $-CH_2N(CH_3)(CH_2)CH_2OCOCH_2CH_2-$, $-CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, ou $-CH_2N(CH_2C\equiv N)CH_2-$;
- d) R^3 é hidrogênio ou opcionalmente substituído por fenil;
- 20 e) Anel J ou K é substituído por fenil, furanil, tienil, piridinil, bifenil ou naftil; e
- f) L_2 é CONH, CONHCH₂, CH₂O, OCH₂COOCH₂, CS ou CONHCH₂;
- g) R^4 é SO_2CH_3 , $SO_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , SO_2NH_2 , OCH_3 , C_{1-6} alcil, CH_2COOH , $C(CH_3)_2COOH$, $NHSO_2CH_3$, F, Cl, Br, CF_3 ou $COCH_3$.

25 Outra concretização desta invenção descreve uma composição compreendendo um composto da presente invenção ou um tautômero ou um sal deste farmacologicamente aceitável, e um portador farmacologicamente aceitável. Será valorizado que o composto desta invenção pode ser derivado de grupos funcionais para prover pró-medicamentos derivados que são capazes de reconversão para o composto original *in vivo*. Exemplos de tais pró-medicamentos inclui o aceitável fisiologicamente e metabolicamente instável

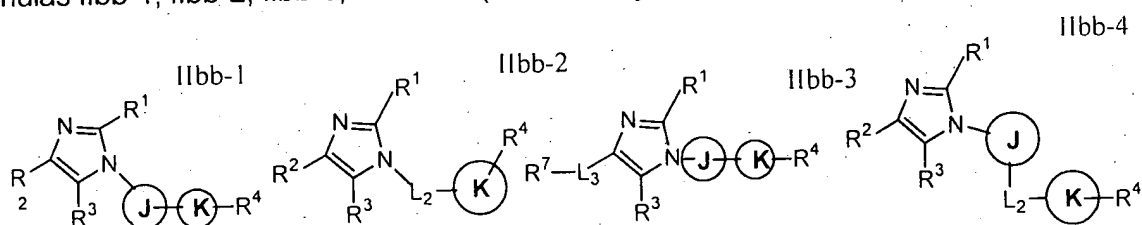
30 derivativo de éter, tais como éteres metoximetil, éteres metiltiometil, ou éteres pivaloioximetil derivados de um grupo hidroxil do composto ou metade de uma porção de carbamoil derivados de um grupo amino do composto. Adicionalmente, quaisquer equivalentes fisiologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção, similar para

metabolicamente instável éteres ou carbamatos, que são capazes de produzir os compostos originais da presente invenção *in vivo*, estão dentro do escopo desta invenção.

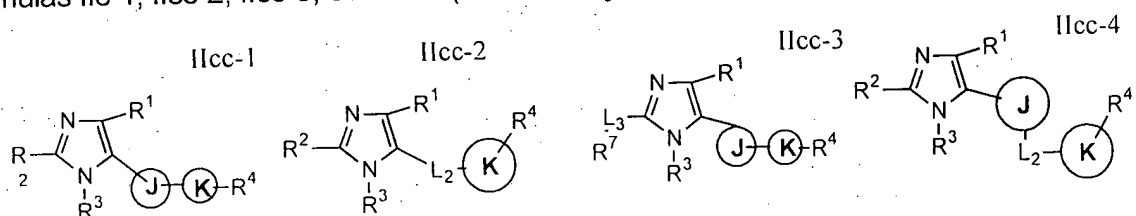
5 Outra concretização desta invenção descreve os compostos representados pelas fórmulas IIaa-1, IIaa-2, IIaa-3 ou IIaa-4 (Concretização IIaa):



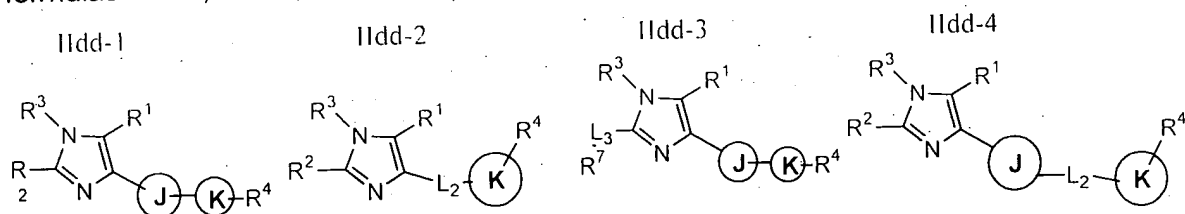
Outra concretização desta invenção descreve os compostos representados pelas fórmulas IIbb-1, IIbb-2, IIbb-3, ou IIbb-4 (Concretização IIb):



10 Outra concretização desta invenção descreve os compostos representados pelas fórmulas IIcc-1, IIcc-2, IIcc-3, ou IIcc-4 (Concretização IIcc):



Outra concretização desta invenção descreve os compostos representados pelas fórmulas IIdd-1, IIdd-2, IIdd-3, ou IIdd-4 (Concretização IIdd):



15

Das concretizações acima IIaa-IIdd, R¹ é R⁵ selecionado do grupo consistindo de tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, isoxazolil, pirimidinil, imidazolil, e fenil; R⁵ é opcionalmente substituído de uma posição de substituível com um ou mais radicais de R^{5a}. Preferencial R⁵ é fenil ou piridinil opcionalmente substituído com R^{5a}.

20

R² é R⁷ selecionado do grupo consistindo de trifluometil, COOCH₃, CH₂OH, CONHCH₂CH₃, CONHOCH₂CH(OH)CH₂OH, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂OCH₃,

CONHCH₂CH₂OCH₃, CH₂COOCH₃, CON(CH₃)₂, COOCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂CH₂OCH₃, OCOCH(CH₃)₂, OCH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONHCH₂(CH₃), C(CH₃)₂OH, COOH, nitro ou COOCH(CH₃)₂, CH₂C≡N, C(CH₃)₂C≡N, cicloC₃₋₆ alcilC≡N, tienil, furanil, morfolinil, tiazolil, indolil, oxazolil, piridinil, imidazolil, isoxazolil, pirimidinil e fenil; R⁷ é opcionalmente substituído

5 da posição de substituível com um ou mais radicais de R^{7a}.

L₁ é independentemente selecionado de ligação direta, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-, C₂₋₆ cadeia alidil onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-,

10

-N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- ou -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m é 0-6; n é 0-6; V₀ é independentemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-,

15

-CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O), -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalcil ou -SO₂N(R¹⁰)-. Mais especificamente, L₁ é selecionado do grupo consistindo de -CONH-, -C₁₋₆ alcil-, -C₁₋₆ alcoxi-, -CO-, -SO₂-, -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -C=O-, -CONH-, -CONHC(CH₃)₂-, -CONH(CH₂)₃OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂-, e -CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂-.

L₃ é independentemente selecionado de ligação direta, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-, C₂₋₆ cadeia alidil onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-,

20

-N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- ou -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m é 0-6; n é 0-6; V₀ é independentemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-,

25

-CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O), -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalcil ou -SO₂N(R¹⁰)-. Mais especificamente, L₃ é -CO-, -C₁₋₆ alidil-, -CONH-, -CONR¹¹-, -CONR¹¹NR¹¹-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂N(CH₃)₂-, -CH₂NHCH₂-, -CONR¹¹O-, -CH₂OCOCH₂-, -C H₃N(CH₃)(CH₂)-, -CH₂N(ciclopropane)CH₂-, -CH₂NC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(ciclohexane)CH₂-,

30

-CH₂NCH(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(CF₃)(CH₂)₂-, -CH₂N(CH₃)(CH₂)CH₂OCOCH₂CH₂-, -CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂-, ou -CH₂N(CH₂C≡N)CH₂-.

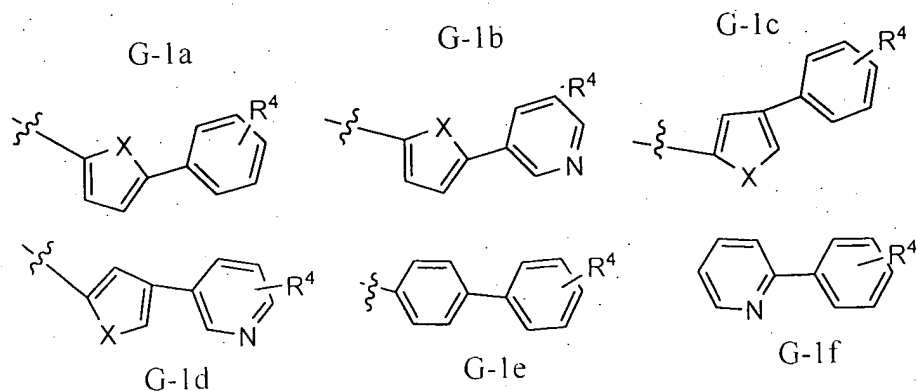
R^{7a} é selecionado do grupo consistindo de halógeno, trifluormetil, C₁₋₆alcil, C₁₋₆alkoxi, CH=CHCOOH, CH₂COOH, OCH₂COOH, OCONHCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃,

COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃, ou OCH(CH₃)₂.

L₂ é independentemente selecionado de ligação direta, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-, C₂₋₆ cadeia alidil onde a cadeia alidil é
 5 opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-,
 -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- ou -V₀-(CH₂)_n-V₀; m
 é 0-6; n é 0-6; V₀ é independentemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -
 C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-,
 10 -CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-,
 -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalcil ou -SO₂N(R¹⁰)-. Mais
 especificamente, L₂ é selecionado do grupo consistindo de -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂O-,
 -OCH₂COOCH₂-, -O-, C≡C-, -OCH₂CH₂-, e -CONHOCH₂CH(OH)CH₂O-.

R^{5a} é independentemente selecionado de grupo consistindo de OCH₂C(CH₃)₃, Cl,
 15 F, Br, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CF₃, COOH, OCH₃, OH, NO₂, OCOCH(CH₃)₂,
 OCOC(CH₃)₃, NHCOCH₃, OCON(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCON(CH₂)₂CH₃,
 OCONHCH(CH₃)₂, O(CH₂)₂, CONH₂, O(CH)(CH₃)₂, C₁₋₆ alcil, OCH₂COOH,
 OCH₂COOC(CH₃)₃, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃, e OCH₂CH₂OH. R⁴ é
 selecionado do grupo consistindo de SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃,
 20 SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆ alcil, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br,
 C(CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, C(CH₃)₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, OCH₂COOCH₃, COCH₃,
 COOC(CH₃)₃, ciclobutane-COOH, OC(CH₃)₂COOH, COOCH₂CH₃, OCF₃, e CF₃.

Outra concretização desta invenção descreve os compostos como descritos acima onde G é selecionado do grupo consistindo de:



25

Dos compostos acima, R é selecionado do grupo consistindo de C₀₋₆ cadeia alidil onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-,

$-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, ou $-SO_2N(R^{10})-$.

Cada R^4 é independentemente selecionado de, C_{1-6} alcil, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{0-6} alcilCOR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilOCOOR¹¹, C_{0-6} alcilNR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alcil SO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSR¹¹, $(C_{0-6}$ alcil)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C_{1-6} haloalcil, C_{1-6} haloalcilOR¹¹, OC₁₋₆haloalcil, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, arilC₀₋₆ alcilcarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆ alcil, OC₀₋₆ alcilCOOR¹¹, C_{0-6} alcilC≡N, C_{0-6} alcoxiheteroaril, C_{0-6} alkoxiheterocicliil, cicloalcilCOOR¹¹, a 5-12 ramos aromáticos ou não aromáticos do Anel, ou 5-12 ramos heteroaril ou heterocicliil tendo um ou mais heteroátomos N, O ou S. Preferencial R^4 é selecionado do grupo consistindo de SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C_{1-6} alcil, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, ciclobutane-COOH, OC(CH₃)₂COOH, CF₃, C(CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, OCH₂COOCH₃, e COCH₃. Melhor ainda, R^4 é SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, ou SCH₃.

X é selecionado do grupo consistindo de S, NR¹¹ e O.

Cada R^4 é opcionalmente substituído da posição de substituível com um ou mais radicais de R^{4a} ; cada R^{4a} é independentemente selecionado de, C_{1-6} alcil, $(C_{1-6}$ alcil)C=O(OR¹¹); C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alcilOR¹¹, C_{0-6} alcilCOR¹¹, C_{0-6} alcilSO₂R¹¹, C_{0-6} alcilSO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alcilSR¹¹, $(C_{0-6}$ alcil)OC=O(OR¹¹), halógeno, C_{1-6} haloalcil, ariloxi, aralciloxi, ariloxialcil, C_{1-6} alcoxiaril, arilC₀₋₆ alcilcarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆ alcil, C_{0-6} alcilC≡N, ou OC₀₋₆ alcilCOOR¹¹.

Definições

As definições seguintes utilizadas para os termos usados neste documento, a não ser que expressamente declarado o contrário. Assim, por exemplo, "alcil" é definido como contendo de 1 até 12 átomos de carbono, mas uma definição substituta C_{1-6} alcil é limitada para uma porção de alcil de 1 até 6 carbono. Todas seleções de quaisquer variáveis na conexão com quaisquer das estruturas gerais ou fórmulas aqui definidas são entendidas para ser correta só quando a dita seleção produzir uma estável estrutura química como reconhecida por uma experiência na matéria.

Quando concretizações particulares são referenciadas só por estruturas, de outro modo não mencionadas, todos os grupos químicos são caracterizados pelas estruturas como definidas em cada concretização individual daquela estrutura. Então, por exemplo, quando é condição, "Em outra concretização, a invenção define o composto de acordo com

qualquer uma das fórmulas la-d, onde K é fenil ou piridil," é significa que outra concretização de uma invenção compreende cada concretização de qualquer uma das fórmulas la-d descritas na especificação, na qual K é fenil ou piridil e todas as outras porções são como definidas nas particulares concretizações.

- 5 Por simplicidade, porções químicas são definidas e referidas completamente principalmente como porções químicas univalentes (ex., alcil, aril, etc.). Todavia, desta maneira termos são também usados para transmitir correspondentes multivalentes porções sobre a apropriada estrutura, clara condição para estas experiências no método. Por exemplo, quando uma porção "alcil" geralmente refere-se para um radical monovalente (ex.
- 10 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), em certas circunstâncias uma porção bivalente pode ser "alcil," em cujos casos estes experientes na matéria entenderão o alcil como sendo um radical divalente (ex., $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que é equivalente para o termo "alcilene." (Similarmente, na circunstância na qual uma porção divalente é requirida e é declarado como sendo "aril," estas experiências na matéria será entendido que o termo "aril" refere-se para a correspondente porção divalente,
- 15 arilene.) Todos os átomos são ententidos para ter seu número normal de valência por formação de ligação (i.e., 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, e 2, 4, ou 6 para S, dependendo da condição de oxidação do S). Conforme ocasião uma porção pode ser definida, por exemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, onde a é 0 ou 1. Em cada caso, quando a é 0 a porção é B- e quando a é 1 a porção é A-B-. Similarmente, $\text{C}_{0-6}\text{ alcilOR}^{11}$ inclui ambos -OR^{11} e $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OR}^{11}$, e $\text{-[C(R}^{15})_2]_m\text{-}$ é a ligação quando m é 0. Em casos quando a porção é um radical divalente, não há limitações incluídas sobre a locação de duas ligações conectando um radical de ligação para suas duas unidades químicas de suporte. Por exemplo, para um radical divalente ciclohexil, o ciclohexil pode ser conectado cada um através de duas ligações químicas separadas para dois distintos átomos de carbono sem o Anel; ou as duas ligações
- 20 podem ser conectadas ao mesmo átomo de carbono no Anel. Em um ilustrativo exemplo, se um radical divalente ciclopropil conecta dois Anéis fenil juntos, esta definição encerra ambas as unidades 1,2-difenilciclopropil e 1,1-difenilciclopropil.

Como usado aqui, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem diferentes plurais, exceto se o contexto claramente ordenar de outra forma. Por exemplo, "um

30 composto" refere -se para um ou mais de cada composto, enquanto "a enzima" inclui uma particular enzima, tanto quanto outros ramos da familia e equivalentes destes como conhecidos para estas experiências na matéria. Como usado na especificação e reivindicações anexas, a menos que especificado em contrário, os termos seguintes têm o significado indicado.

O termo "ausente" como usado significa que o grupo é substituído por uma ligação simples. Se o grupo substituído com a ligação resultar em duas porções conectadas ambas definidas como ligações, então grupos -ligação-ligação- são entendidos para reduzir para uma ligação simples.

5 O termo "interrompido por" como usado significa que o grupo especificado é intercalado em qualquer ponto dentro da cadeia especificada, mas não nas fronteiras. Por exemplo, se uma C₃-cadeia alcil, como definida, é interrompida por -O-, então os grupos seguintes podem ser fechados: -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂-, -CH(CH₃)-O-CH₂-, e -CH₂-O-CH(CH₃)-

10 Os termos "alifático" e "grupo alifático" como usado significa ramo da cadeia plana, ou cíclica C₁-C₁₂ (a menos que definido de outra maneira) radicais de hidrocarboneto que são completamente saturados ou que contém um ou mais unidades de insaturação, mas que são não aromáticos. Por exemplo, adequados grupos alifáticos incluem substituído ou insubstituído linear, ramo ou cíclico alcil, alcênio, grupos alcinil e híbridos destes tais como (cicloalcil)alcil, (cicloalcênio)alcil ou (cicloalcil)alcênio.

15 Os termos "alcil", "alkoxi", "hidroxialcil", "alkoxialcil", e "alkoxycarbonila", usados isolados ou como parte de uma grande porção inclui ambos puro e ramo de cadeia contendo um até doze átomos de carbono.

20 Os termos "alcênio" e "alcinil" usados isolados ou como parte de uma grande porção inclui ambos puro e ramo de cadeia contendo dois ou doze átomos de carbono.

O termo "alkoxi" refere-se para um -O-alcil radical, onde alcil é definido aqui.

25 O "Alcil" refere-se para um radical puro ou ramo da cadeia de hidrocarboneto consistindo unicamente de átomos carbono e hidrogênio, todos não saturados, tendo de um até doze átomos de carbono, preferencialmente um até oito, e que é conectado com o resto da molécula por uma ligação simples, ex., metil, etil, *n*-propil, 1-metiletil (iso-propil), *n*-butil, *n*-pentil, 1,1-dimetiletil (*t*-butil), e o equivalente. A menos que definido de outra maneira na especificação, o radical alcil é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, selecionado do grupo consistindo de halo, ciano, nitro, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -N(R¹¹)COOR¹⁰, -N(R¹¹)COR¹¹, -NSO₂R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -SO₂OR¹¹, -SO₂R¹¹,
30 e -SO₂N(R¹¹)₂ onde cada R¹⁰ e R¹¹ são como definido acima no primeiro aspecto da invenção. A menos que definido de outra maneira na especificação, é entendido que para radicais, como definido acima, que contém um substituído grupo alcil que a substituição pode ocorrer sem nenhum carbono do grupo alcil.

O "Alcênio" refere-se a um radical puro ou ramo da cadeia de hidrocarboneto consistindo unicamente de átomos carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla, tendo de dois até oito átomos de carbono, e que é conectado para o restante da molécula por uma ligação simples ou uma ligação dupla, ex., etenil, prop-1-enil, but-1-enil, pent-1-enil, penta-1,4-dienil, e o equivalente. A menos que definido de outra maneira na especificação, o radical alcênio é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionado do grupo consistindo de halo, ciano, nitro, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, e $-SO_2N(R^{11})_2$ onde cada R^{10} e R^{11} são como definido acima no primeiro aspecto da invenção.

10 A menos que definido de outra maneira especificamente na especificação, é entendido que para radicais, como definido acima, que contenham um substituído grupo alcênio que a substituição pode ocorrer sem nenhum carbono do grupo alcênio.

O "Aril" refere-se para sistema do Anel aromático monocíclico ou multicíclico contendo de 6 até 19 átomos de carbono, onde o sistema do Anel é opcionalmente parcialmente ou completamente saturado. Grupos aril incluem, mas não são limitados para grupos tais como fluorenil, fenil e naftil. A menos que definido de outra maneira especificamente na especificação, o termo "aril" significa incluir radicais aril opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de alcil, alcênio, halógeno, haloalcil, haloalcênio, ciano, nitro, aril, aralcil, cicloalcil, cicloalcilalcil, heteroaril, heteroarilalcil, heterociclil, heterociclilalcil, R^0-OR^{11} , $R^0-N(R^{11})_2$, R^0-COR^{11} , R^0-COOR^{11} , $R^0-CON(R^{11})_2$, $R^0-N(R^{11})COOR^{10}$, $R^0-N(R^{11})COR^{11}$, $R^0-NSO_2R^{11}$, $R^0-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $R^0-SO_2OR^{11}$, $R^0-SO_2R^{11}$, e $R^0-SO_2N(R^{11})_2$ onde cada R^0 é independentemente selecionado de um substituído ou um insubstituído grupo alifático, um insubstituído Anel heteroaril ou heterocíclico, fenil (Ph), substituído Ph, $-OPh$, substituído $-OPh$, ou substituído $-CH_2Ph$.

20 Exemplos de substituintes do grupo alifático ou Anel fenil de R^0 inclui amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonila, halógeno, alcil, alcilaminocarbonila, dialcilaminocarbonila, alcilaminocarbonilaoxi, dialcilaminocarbonilaoxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonila, alcilcarbonila, hydroxi, haloalkoxi ou haloalcil.

25

Um grupo alifático ou Anel não-aromático heterocíclico pode conter um ou mais substituintes. Exemplos de adequados substituintes de carbono saturado de um grupo alifático ou de Anel heterocíclico não-aromático inclui estes listados acima para carbono não-saturado de um grupo aril ou heteroaril e incluem o seguinte: $=O$, $=S$, $=NNHR^0$, $=NN(R^0)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^0$, $=NNHCO_2$ (alcil), $=NNHSO_2$ (alcil), ou $=NR^0$, onde R^0 é independentemente selecionado de hidrogênio, insubstituído ou substituído grupo alifático,

30

um insubstituído Anel heteroaril ou heterocíclico, fenil (Ph), substituído Ph, -OPh, substituído -OPh, -CH₂Ph ou substituído -CH₂Ph. Exemplos de substituentes do grupo alifático incluem amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonila, halógeno, alcil, alcilaminocarbonila, dialcilaminocarbonila, alcilaminocarbonilaoxi, dialcilaminocarbonilaoxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonila, alcilcarbonila, hidróxi, haloalcoxi ou haloalcil.

5 Adequados substituentes de nitrogênio de um Anel heterociclo não-aromático inclui -R⁰, -N(R⁰)₂, -C(O)R⁰, CO₂R⁰, -C(O)C(O)R⁰, -SO₂R, -SO₂N(R⁰)₂, -C(=S)N(R⁰)₂, -C(=NH)-N(R⁰)₂, e NR⁰RSO₂R⁰ onde cada R⁰ é independentemente selecionado de hidrogênio, insubstituído ou substituído grupo alifático, um insubstituído Anel heteroaril ou heterociclo, 10 fenil (Ph), substituído Ph, -OPh, substituído -OPh, ou substituído -CH₂Ph. Exemplos de substituentes do grupo alifático ou o Anel fenil inclui amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonila, halógeno, alcil, alcilaminocarbonila, dialcilaminocarbonila, alcilaminocarbonilaoxi, dialcilaminocarbonilaoxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonila, alcilcarbonila, hidróxi, haloalcoxi ou haloalcil.

15 O termo "alcoxiaril" como é usado significa um grupo aril, como definido aqui, substituído com um ou mais grupos alcoxi, como definido. Exemplos de grupos alcoxiaril incluem, mas não estão limitados para grupos tais como metoxifenil, butiloxifenil, e dimetoxinaftil.

20 "Aralcil" ou "arilalcil" refere-se para um radical da fórmula - RaRb onde Ra é um alcil radical como definido acima e Rb é um ou mais radicais aril como definido acima, ex., benzila, difenilmetil e o equivalente. O(s) radical(s) aril e o radical alcil é opcionalmente substituído como descrito acima.

O termo "aralcoxi" ou "arilalkoxi" como usado significa um grupo aralcil, como definido, anexada com a molécula fonte através de um átomo de oxigênio. Exemplos de 25 aralcoxi incluem, mas não são limitados para grupos tais como benzilaoxi, 2-feniletóxi, 4-fenilbutóxi, 9-fluorenilmetóxi, e o equivalente.

O termo "arilalcilcarboxi" como é usado significa um grupo arilalcil, como definido, anexada com a molécula fonte através de um grupo carboxi, como definido. O grupo carboxi pode ser ligado em qualquer sentido; ou com a ligação carbonila carbono para o grupo 30 arilalcil e o oxigênio ligado com a molécula origem; ou a ligação carbonila para a molécula fonte e a ligação oxigênio para o grupo arilalcil. Exemplos de grupos arilalcilcarboxi incluem, mas não são limitados para grupos tais como benzilaacetóxi, (benzilaoxi) carbonila, (2-feniletóxi) carbonila, fenil-acetilóxi, e 1-oxo-5-fenil-pentilóxi.

O termo "ariloxi" como é usado significa um grupo aril, como definido, anexada para uma molécula fonte através de átomo de oxigênio. Exemplos de grupos "ariloxi" incluem, mas não são limitados para grupos tais como phenoxi, 1-naftiloxi, e 2-naftiloxi.

Os "Alcilene" e "cadeia alcilene" referem-se para uma cadeia pura ou ramo da cadeia divalente hidrocarboneto, ligando o resto da molécula para um grupo radical, consistindo unicamente de carbono e hidrogênio, não contendo não saturação e tendo de um até doze átomos de carbono, preferencialmente tendo de um até oito átomos de carbono, ex., metilene, etilene, propilene, *n*-butilene, e o equivalente. A cadeia alcilene pode ser conectada para o resto da molécula e para o grupo radical através de um carbono fora da cadeia ou através de quaisquer dois carbonos fora da cadeia. A cadeia alcilene é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionado do grupo consistindo de halo, ciano, nitro, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, e $-SO_2N(R^{11})_2$ onde cada R^{10} e R^{11} são como definido acima no primeiro aspecto da invenção. A cadeia alcilene pode ser conectada para o resto da molécula através de quaisquer dois carbonos fora da cadeia.

"Alcenioene" e "cadeia alcenioene" referem-se para uma cadeia pura ou ramo divalente de hidrocarboneto, ligando o resto da molécula para um grupo radical consistindo unicamente de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma dupla ligação tendo de dois até doze átomos de carbono, ex., etenilene, propenilene, *n*-butenilene, e o equivalente. A cadeia alcenioene é conectada para o resto da molécula através de uma ligação simples e o grupo radical através de uma ligação dupla ou uma ligação simples. O ponto de contato da cadeia do alcenioene para o resto da molécula e para o grupo radical pode ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos fora da cadeia. A cadeia alcenioene é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halo, ciano, nitro, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, e $-SO_2N(R^{11})_2$ onde cada R^{10} e R^{11} são como definido acima no primeiro aspecto da invenção.

O termo "ariloxialcil" como é usado significa um grupo alcil anexado para molécula fonte, onde o grupo alcil é substituído com um grupo ariloxi, como definido. Exemplos de grupos ariloxialcil incluem, mas não são limitados, para grupos tais como fenoximetil, naftiloxibutil, e fenoxihexil.

O termo "ariloxiaril" como é usado significa um grupo aril anexada para a molécula fonte, onde o grupo aril é substituído com um grupo ariloxi, como definido. Exemplos de

grupos ariloxiaril incluem, mas não são limitados, para grupos tais como fenoxifenil, naftiloxifenil, e fenoxinaftil.

O termo "carbonila" como é usado significa um grupo $-C(=O)-$.

O termo "carboxi" como é usado significa um grupo $-C(=O)O-$.

- 5 O "Cicloalcil" refere-se para um radical de hidrocarbonoeto estável monovalente monocíclico ou bicíclico consistindo unicamente de átomos carbono e hidrogênio, tendo de três até 10 átomos de carbono (a menos que definido de outro modo), e que é saturado ou incluem um ou mais unidades não-saturadas (mas é não-aromático) e é conectado para o resto da molécula por uma ligação simples, ex., ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentil-1-enil, ciclohexil, ciclohex-2,4-dienil, decalinil e o equivalente. A menos que definido de outra maneira especificamente na especificação, O termo "cicloalcil" inclui radicais cicloalcil que são opcionalmente substituído por um ou mais substituentes independentemente selecionados do grupo consistindo de alcil, alcênio, halo, haloalcil, haloalcênio, ciano, nitro,
- 10 aril, aralcil, cicloalcil, cicloalcilalcil, heterocicilil, heterocicililalcil, heteroaril, heteroarilalcil, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, e $-SO_2N(R^{11})_2$ onde cada R^{10} e R^{11} são como definido acima no primeiro aspecto da invenção.

- 15 O "Cicloalcilalcil" refere-se para um radical da fórmula $-RaRd$ onde Ra é um radical alcil como definido acima e Rd é um radical cicloalcil como definido acima. O radical alcil e o radical cicloalcil podem ser opcionalmente substituídos como definido acima.
- 20

O termo "ciclohaloalcil" como usado significa um grupo cicloalcil, como definido que é substituído por um ou mais grupos halo, como definido. Exemplos de grupos "ciclohaloalcil" incluem, mas não são limitados, para grupos tais como bromociclohexil, trifluorciclopentil, diclorociclohexil e o equivalente.

- 25 "Halo" ou "Halógeno" refere-se para bromo, cloro, fluor ou iodo.

"Haloalcil" refere-se para um radical alcil, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halo, como definido acima, ex., trifluormetil, difluormetil, trichlorometil, 2,2,2-trifluoretil, 1-fluormetil-2-fluoretil, 3-bromo-2-fluorpropil, 1-bromometil-2-bromoetil, e o equivalente.

- 30 "Haloalcênio" refere-se para um radical alcênio, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halo, como definido acima, ex., 2-bromoetenil, 3-bromoprop-1-enil, e o equivalente.

O termo "haloaril" como é usado significa um grupo aril, como definido, substituído com um ou mais grupos halos. Exemplos de grupos haloaril incluem, mas não são limitados,

para grupos tais como bromofenil, fluorfenil, pentafluorfenil, chloronaftil, cloro-iodofenil, e o equivalente.

"Heterociclil" refere-se para um estável 3- a 18- ramos do Anel radical não-aromático que consiste de átomos de carbono e de um até cinco heteroátomos selecionados do grupo consistindo de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para o propósito desta invenção, o radical heterociclil pode ser um sistema de Anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de Anel fundido ou em ponte "fused ou bridged"; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterociclil é opcionalmente oxidado; o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado; e o radical heterociclil pode ser parcialmente ou totalmente saturado. Exemplos de tais radicais de heterociclil incluem, mas não são limitados, para grupos tais como dioxolanil, decahidroisoquinolil, imidazolinil, imidazolidinil, isothiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, oxazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, thiazolidinil, tetrahidrofuranyl, trithianil, tetrahidropiranil, thiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil, e 1,1-dioxo-tiomorfolinil. A menos que definido de outra maneira especificamente na especificação, o termo "heterociclil" significa incluir radicais heterociclil como definido acima que são opcionalmente substituído por um ou mais substituentes selecionado do grupo consistindo de alcil, alcênio, halo, haloalcil, haloalcênio, nitro, aril, aralcil, cicloalcil, cicloalcilalcil, heterociclil, heterociclilalcil, heteroaril, heteroarilalcil, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, e $-SO_2N(R^{11})_2$ onde cada R^{10} e R^{11} são como definido acima no primeiro aspecto da invenção.

O "Heterociclilalcil" refere-se para um radical da fórmula $-RaRe$ onde Ra é um radical alcil como definido acima e Re é um radical heterociclil como definido acima, e se o heterociclil é um nitrogênio-contendo heterociclil, o heterociclil pode ser conectado para o radical alcil do átomo de nitrogênio. O radical heterociclil e o radical alcil são opcionalmente substituídos como definido acima.

O termo "heterocicliloxi" como usado significa um grupo heterociclil, como definido, anexada para uma molécula fonte através de um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos "heterocicliloxi" incluem, mas não são limitados, para grupos tais como piperidiniloxi, tetrahidrofuranyl, tetrahydrotheiniloxi, tetrahidropiraniloxi, dihidropiraniloxi, pirrolidiniloxi, oxetaniloxi, e oxiraniloxi.

O "Heteroaril" refere-se para 3- até 18-ramos do radical do Anel aromático que consiste de átomos de carbono e de um até cinco heteroátomos selecionados do grupo

consistindo de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Por propósitos desta invenção, o radical heteroaril pode ser um sistema de Anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistema de Anel "fused ou bridged"; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroaril é opcionalmente oxidado; o átomo de nitrogênio é

5 opcionalmente quaternizado. Exemplos incluem, mas não são limitados, para grupos tais como azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzothiadiazolil, benzonafthofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, furanil, furanonil,

10 isotiazolil, imidazolil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, indolizinil, isoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, ftalimidil pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil, e tiofenil. A menos que definido de outra maneira especificamente na

15 especificação, o termo "heteroaril" significa incluir radicais heteroaril como definido acima que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionado do grupo consistindo de alcil, alcênio, halo, haloalcil, haloalcênio, nitro, aril, aralcil, cicloalcil, cicloalcilalcil, heterociclil, heterociclilalcil, heteroaril, heteroarilalcil, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$,

20 $-SO_2R^{11}$, e $-SO_2N(R^{11})_2$ cada R^{10} e R^{11} são como definido acima no primeiro aspecto da invenção. Por propósitos desta invenção, o termo "N-heteroaril" refere-se para radicais heteroaril como definido acima contendo pelo menos um átomo de nitrogênio no Anel.

O termo "heteroariloxi" como é usado significa um grupo heteroaril, como definido acima, anexada com uma molécula fonte através de um átomo de oxigênio. Exemplos de

25 grupos "heteroariloxi" incluem, mas não são limitados, para grupos tais como piridiloxi, indoliloxi, e quinoliloxi.

"Heteroarilalcil" refere-se para um radical da fórmula $-R_aR_f$ onde R_a é um radical alcil como definido acima e R_f é um radical heteroaril como definido acima, e se o heteroaril é um

30 nitrogênio-contendo heteroaril, o heteroaril pode ser conectado para o radical alcil do átomo de nitrogênio. O radical heteroaril e o radical alcil radical são opcionalmente substituídos como definido acima.

O termo "grupo ligador" ou "ligador" significa uma porção orgânica que conecta duas partes de um composto. Ligadores são tipicamente compreendidos de um átomo tal como oxigênio ou enxofre, a unidade tal como $-NH-$, $-CH_2-$, $-CO-$, $-CONH-$, ou uma cadeia de

átomos, tal como uma cadeia alidil. A massa molecular de um ligador está tipicamente no intervalo de cerca de 14 até 200, preferencialmente no intervalo de 14 até 96 com um comprimento de aproximadamente seis átomos. Exemplos de ligadores incluem uma cadeia C_{1-6} alidil saturada ou não saturada, que é opcionalmente substituída, e aqui um ou dois carbonos saturados da cadeia são opcionalmente trocados por $-CO-$, $-COCO-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, ou $-NH_2SO_2-$.

O termo "alidil" ou "cadeia alidil" refere-se para um opcionalmente substituído, uma cadeia pura ou ramo de carbono que pode ser completamente saturado ou ter um ou mais unidades de não-saturados. Os opcionais substituintes são como descritos acima para um grupo alifático. Cadeia alidil usada aqui pode incluir cadeia alidil contendo 0-4 flúor substituintes. Um "agonista para receptor nuclear" é um agente que, quando limitado para o receptor nuclear, ativa a atividade do receptor nuclear de ativar ou suprimir funções do gene. Em alguns casos, receptores nucleares podem agir através do segundo mensageiro da via de sinalização, e a invenção pode aplicar estas ações ainda mais. A ativação pode ser similar em graus para de tal modo suprir um hormônio natural para o receptor, ou pode ser forte (opcionalmente referido como "agonista forte"), ou pode ser fraco (opcionalmente referido como um "agonista fraco" ou "agonista parcial"). Um exemplo de hormônio para receptor nuclear é hormônio da tireóide, que é um natural hormônio para o receptor da tireóide. O "agonista suposto" é um agente para ser testado para atividade agonista.

Agonistas ou antagonistas parciais ligam os receptores e permitem uma resposta menor que de um agonista completo ligando concentrações saturadas. Um agonista parcial bloqueará a ligação de um agonista completo e inibirá a atividade do receptor para o nível de indução de um isolado agonista parcial. Por exemplo, agonistas parciais ligam os receptores e induzem só parte das trocas nos receptores que são induzidos por agonistas. As diferenças podem ser qualitativas ou quantitativas. Portanto, um agonista parcial pode induzir algumas trocas de configuração induzidas por agonistas, mas não outras, ou pode só induzir certas trocas para uma amplitude limitada. Alguns destes compostos são produzidos. Naturalmente, por exemplo, algumas plantas de estrogênios (fitoestrogênios), tal como genistein, podem agir como agonistas parciais de receptor de estrogênio.

Um "antagonista para um receptor nuclear" é um agente que reduz ou bloqueia atividades mediadas pelo receptor na resposta para um agonista do receptor. A atividade do antagonista pode ser mediada, ex., por bloqueio do agonista para o receptor, ou por

alteração da configuração do receptor e/ou atividade do receptor. Um "antagonista suposto" é um agente para ser testado para atividade do antagonista.

O "receptor nuclear" é um receptor que ativa ou suprime transcrição de um ou mais genes nos núcleos (mas pode também ser segundo mensageiro da ação de sinalização), tipicamente na conjunção com outros fatores de transcrição. O receptor nuclear é ativado pelo ligando cognato natural para o receptor. Receptores nucleares são ordinariamente encontrados no citoplasma ou núcleo, melhor que presente no limite da membrana. Receptor nuclear é um membro da super família de proteínas reguladoras que são receptores por, ex., esteróides, retinóides, vitamina D e hormônios da tireóide. Estas proteínas combinam, no lado próximo, elementos ativos nos promotores de seus genes alvos e genes reguladores manifestação na resposta dos ligandos para isto. Receptores nucleares podem ser classificados baseado em suas propriedades de ligação do DNA. Por exemplo, glicocorticóide, estrogênio, androgênio, progestina e mineralocorticóide são receptores de ligação como homo-dímeros para elementos de resposta do hormônio (HREs) organizada como repetidor invertido. Outro exemplo são os receptores, incluindo estes ativados por ácido retinóico, hormônio da tireóide, vitamina D₃, ácido graxo/peroxissomo proliferativos e descamativos, que ligam para HREs como hetero-dímeros com um associado comum, o retinóide receptor X (RXR). Entre os últimos está LXR.

Como usado aqui um receptor nuclear órfão é um receptor nuclear para o qual o ligando natural é desconhecido.

Como usado aqui um receptor X do fígado ou LXR refere-se para um receptor nuclear implicado na biosíntese do colesterol. Como usado o termo LXR refere-se para ambos LXR α e LXR β , duas formas de proteínas achadas em mamíferos. Receptor- α X do fígado ou LXR α refere-se para o receptor descrito na U.S. Pat. Nos. 5,571,696, 5,696,233 e 5,710,004, e Willy et al. (1995) Gene Dev. 9(9):1033-1045. Liver X receptor- β ou LXR β refere-se para um receptor descrito na Peet et al. (1998) Curr. Opin. Genet. Dev. 8(5):571-575; Song et al. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 761:38-49; Alberti et al. (2000) Gene 243(1-2):93-103; e referências citadas aqui, e na U.S. Pat. Nos. 5,571,696, 5,696,233 e 5,710,004.

Como usado, compostos que são "disponíveis comercialmente" podem ser obtidos de fontes comerciais padrão incluindo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Química (Milwaukee WI, incluindo Sigma Química e Fluka), Apin Químicas Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Química Co. (Hauppauge NY), Eastman

Organic Químicas, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Químicas (Leicester UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Síntese (Windham NH), Maybridge Química Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Química Co. (Orem UT),
5 Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Química Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Químicas, Inc. (Rockville MD), e Wako Químicas USA, Inc. (Richmond VA).

10 Como usado, "condições adequadas" para realizar uma etapa sintética são explicitamente fornecidas aqui ou pode ser obtida por referência diretamente em publicações para processos usados em química orgânica para sintético. Os livros de referência e o conjunto dos quatro tratados acima que detalha a síntese de reagentes benéficos na preparação de compostos da presente invenção, também fornecerão adequadas condições para realizar uma etapa sintética de acordo com a presente invenção.

15 Como usado, "processos conhecidos para uma experiência comum na matéria" pode ser identificada através de vários livros de referência e base de dados. Adequado livro de referência e tratados que detalham a síntese de reagentes benéficos na preparação de compostos da presente invenção, ou prover referências de artigos que descreve a preparação, incluindo, por exemplo, "Sintético Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc.,
20 New York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic funcional grupo Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Sintético Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterociclo Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms e Estrutura", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Específicos e
25 reagentes análogos podem também ser identificados através de índice de química conhecido e preparado pelo "Chemical Abstract Service of the American Chemical Society", que são disponíveis na maioria das universidades e bibliotecas públicas, tão bem quanto através de linhas de base de dados (a American Chemical Society, Washington, D.C. pode ser contactada para mais detalhes). Químicas que são conhecidas mas não comercialmente
30 aceitas em catálogos podem ser preparadas por estabelecimentos que trabalham sob encomenda na química de síntese, onde vários dos padrões químicos são fornecidos por estes estabelecimentos (e.g., esta listagem acima) provem do serviço de síntese por encomenda.

"Pró-medicamentos" significa um composto que pode ser convertido sobre condições fisiológica ou por solvolisis para um composto biologicamente ativo da invenção. Deste modo, o termo "pró-medicamentos" refere-se para um metabólico precursor de um composto da invenção que é farmacologicamente aceitável. O pró-medicamentos pode ser

5 inativo quando administrado para um paciente que disto necessita, mas é convertido *in vivo* para um composto ativo da invenção. Pró-medicamentos são caracteristicamente transformados rapidamente *in vivo* para permitir o composto origem da invenção, por exemplo, por hidrólises no sangue. O pró-medicamentos composto freqüentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade do tecido ou liberação retardada em um organismo

10 mamífero (see, Bundgard, H., *Design of Pró-medicamentos* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). A discussão de pró-medicamentos é estabelecida no Higuchi, T., *et al.*, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, e no Bioreversible Portadors in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, ambos dos quais são incorporados completamente por referência

15 aqui. O termo "pró-medicamentos" também significa incluir qualquer portador de ligação covalente que libera a atividade do composto da invenção *in vivo* quando tal-medicamento é administrado para um organismo mamífero. Pró-medicamentos do composto da invenção pode ser preparado por modificação de grupos funcionais presentes no composto da invenção para um método que as modificações são divididas ou na manipulação de rotina

20 ou *in vivo*, para o composto original da invenção. Por eficiência do conhecimento de processos farmacodinâmica e metabolismo da droga *in vivo*, este conhecimento nesta matéria, logo que um composto ativo farmacologicamente é conhecido, pode designar pró-medicamentos do composto (ver, ex., Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Bioquímica visão*, Oxford University Press, New York, pages 388-392). Pró-medicamentos incluem

25 compostos da invenção um hidroxil, amino ou grupo mercapto é ligado para qualquer grupo que, quando o pró-medicamentos do composto da invenção é administrado para um organismo mamífero, dividem para formas hidroxil livre, amino livre ou grupo mercapto livre, respectivamente. Exemplos de pró-medicamentos incluem, mas não são limitados, para grupos tais como acetato, formato e benzoato derivativos do álcool e grupos funcional amina

30 nos compostos da invenção e o equivalente.

"Polimorfos" refere-se para diferentes formas de cristal de um composto, resultante da possibilidade de pelo menos dois diferentes arranjos das moléculas do composto no estado sólido. Polimorfos de um dado composto serão diferentes na estrutura de cristal mas idênticos no estado líquido ou vapor. Diferentes formas polimórficas de uma dada substância

podem diferir uma da outra com respeito a uma ou mais propriedades físicas, tais como solubilidade e dissociação, densidade constante, forma de cristal, modo de compactação, propriedade do fluxo, e/ou estabilidade do estado sólido.

5 "Composto estável" e "estrutura estável" são maneiras para indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver isolado para um benéfico grau de pureza de uma mistura da reação, e formulação num agente terapêutico eficaz.

"Mamíferos" incluem humanos e animais domésticos, tal como gatos, cachorros, porcos, gado, carneiros, cabras, cavalos, coelhos, e equivalentes.

10 "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o descrito subsequentemente evento de circunstância pode ou não ocorrer que a descrição inclui exemplos onde dito evento ou circunstância ocorre e exemplos no qual estes não ocorrem. Por exemplo, "opcionalmente substituído aril" significa que o radical aril pode ou não ser substituído e que a descrição inclui ambos substituído radical aril como definido e radical aril não sendo substituído.

15 "Farmaceuticamente aceitável portador, diluente ou excipiente "diluente ou excipiente" incluem sem limitação qualquer adjuvante, portador, excipiente, glidante, agente adoçante, diluente, preservativo, corante/colorante, aroma realçador, surfactante, agente umidificante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizador, agente isotônico, solvente, ou emulsificador que são aprovados pelo "United States Food and Drug Administration" como aceitável para uso em humanos ou animais domésticos.

20 "Sal farmaceuticamente aceitável" incluem ambos sal com adição ácido ou base.

25 "Farmaceuticamente aceitável sal com adição de ácido" refere-se para aqueles sais que retêm a eficiência biológica e propriedade livre de base, que não são biologicamente ou de outra maneira indesejável, e que são formados com ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e o equivalente, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, p-toluenesulfônico, ácido salicílico e o equivalente.

30 "Sal farmaceuticamente aceitável com adição de base" refere-se para aqueles sais que retêm a eficiência biológica e propriedades livre de ácidos, que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis. Estes sais são preparados com adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para ser livre de ácido. Sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas não são limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônia, cálcio,

magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio, sais e o equivalente. Preferenciais sais inorgânicos são o amônio, sódio, potássio, cálcio, e magnésio. Sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não são limitados, sais de aminas primária, secundária e terciária, substituído aminas incluem naturalmente acontecem substituído aminas, aminas cíclicas e ion básico trocado por resinas, tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, ethanolamina, 2-dimetilaminoethanol, 2-dietilaminoethanol, diciclohexilamina, lisine, arginine, histidine, cafeina, procaine, hyirabamina, colina, betaina, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromine, purines, piperazine, piperidine, N-etilpiperidine, poliamina resinsa e o equivalente. Particularmente preferenciais bases orgânicas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina e cafeina.

"Derivados farmacologicamente aceitáveis" refere-se para sais farmacologicamente aceitáveis como definido e também inclui éteres, pró-medicamentos, solvatos e polimorfos dos compostos da invenção.

"Quantidade terapeuticamente efetiva" refere-se para aquela quantidade do composto da invenção que, quando administrado para um mamífero, preferencialmente um humano, é suficiente para tratamento efetivo, como definido acima, para um estado da doença associado com atividade receptor nuclear. A quantidade do composto da invenção que constitui a "quantidade terapeuticamente efetiva" variará dependendo do composto, da condição e sua severidade, e a idade do mamífero para ser tratado, mas pode ser determinada rotineiramente por um conhecedor experiente no material tendo atenção para seu próprio conhecimento para esta descoberta.

"Modulação" ou "modular" refere-se para o tratamento, prevenção, supressão, acréscimo ou indução da função ou condição. Por exemplo, os compostos da presente invenção pode modular hiperlipídeoemia por diminuição do colesterol em um humano, deste modo suprimindo hiperlipídeoemia.

"Tratar" ou "Tratamento" como usado cobre o tratamento da doença ou condição associada com a atividade do receptor nuclear como descrito, Em um mamíferos, preferencialmente um humano, e inclui:

- i. prevenção da doença ou condição associada com a atividade do receptor nuclear de ocorrência em um mamífero, em particular, quando tal mamífero é predisposto para a doença ou condição mas não foi ainda diagnosticada como tendo isto;
- ii. inibição de uma doença ou condição associada com a atividade do receptor nuclear, i.e., impedindo seu desenvolvimento; ou

iii. auxiliar a doença ou condição associada com a atividade do receptor nuclear, *i.e.*, causando regressão da condição.

Os compostos das fórmulas Ilaa, Ibb, Ilcc, ou Iidd ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e podem então dar aumento para enantiômero, diastereômero e outras formas estereoisômero que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)- ou, como (D)- ou (L)- para ácidos amino. A presente invenção significa para inclusão todos tais possíveis isômeros, tão bem quanto, suas formas racêmica e ópticamente puras. Ópticamente ativa (+) e (-), (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)- isômeros podem ser preparados usando sintomas de quiral ou reagente de quiral, ou resolver usando técnicas convencionais, tal fase reversa HPLC. Quando os compostos descritos contêm ligação dupla de olefin ou outro centro de simetria geométrica, e a menos que especificada de outra maneira, é entendido que os compostos incluem ambos *E* e *Z* isômeros geométricos. Será aparentemente uma experiência na material que certos compostos desta invenção podem existir na forma de tautomérico, todas as formas de tautomérico dos compostos estão dentro do escopo da invenção.

A menos que definido de outra maneira, estruturas descritas aqui são também maneiras de incluir compostos que só diferem na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo a presente estrutura, exceto pela substituição de um átomo de hidrogênio por um deutério ou trício, ou a substituição de um átomo de carbono por um ¹³C- ou ¹⁴C-carbono enriquecido são o escopo desta invenção.

A química chamada de protocolo e diagramas de estrutura usada aqui empregada e confiada na química chamada característica como utilizada por "ChemDraw program" (avaliado por CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Particularmente, o composto nomeado foi derivado de estruturas usando o "Autonom program" como utilizado por "Chemdraw Ultra ou ISIS base (MDL Corp.)".

O termo "aterosclerose" refere-se para o processo onde placas ateroscleróticas formam dentro das paredes internas das artérias conduzindo para doenças cardiovasculares Ateroscleróticas. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas podem ser reconhecidas e entendidas por práticas físicas no relevante campo da medicina, e inclui sem limitação, restenoses, doença coronária do coração (também conhecida como doença coronária das artérias do coração ou esquemia doença do coração), doença cerebrovascular incluindo esquemia acidente vascular cerebral, multi-infarto demência e doença periférica dos vasos, incluindo claudicação intermitente e disfunção erétil.

O termo "dislipidemia" refere-se para níveis anormais de lipoproteínas no plasma do sangue incluindo ambos níveis abaixado e/ou elevado de lipoproteínas (ex., nível elevado de Densidade Baixa de Lipoproteína, (LDL), Densidade Muito Baixa de Lipoproteína (VLDL) e nível baixo de Densidade Alta de Lipoproteína (HDL) (menos que 40 mg/dL)).

5 Como usado "EC₅₀" refere-se para a dosagem, concentração ou quantidade de um particular composto de teste que extrai uma dose-dependente de resposta de 50% da expressão máxima da particular resposta que é induzida, provocado ou potencializado pelo particular composto de teste.

10 O termo "colesterol" refere-se para um álcool esteróide que é um componente essencial das membranas celulares e bainha mielina e, como é usada aqui, incorpora seus usos comum. Colesterol também serve como um precursor para hormônios do esteróide e ácidos biliares.

15 O termo "triglicerídeo(s)" ("TGs"), como é usado, incorpora seus usos comuns. TGs consiste de três moléculas de ácido graxo é esterificada para uma molécula de glicerol e serve para armazenar ácido graxo que são usados pelas células do músculo para produzir energia ou são retiradas e armazenadas em um tecido adiposo.

20 O termo "hiperlipemia" refere-se para a presença de um anormalmente elevado nível de lipídios no sangue. Hiperlipemia pode aparecer em pelo menos três para MS (ES): (1) hipercolesterolemia, *i.e.*, um elevado nível de colesterol LDL (acima de 120 mg/dL); (2) hipertrigliceridemia, *i.e.*, um elevado nível de triglicerídeo; (acima de 150 mg/dL) e (3) hiperlipemia combinada, *i.e.*, a combinação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Exemplarmente Hiperlipemia Primária inclui, mas não são limitados, aos seguintes:

- 25 (1) Hiperquilomicronemia Familiar, uma rara desordem genética que causa uma deficiência em uma enzima, lipase LP, que quebra moléculas de gorduras. A deficiência de lipase LP pode causar acumulação de grande quantidade de gordura ou lipoproteínas no sangue;
- 30 (2) Hipercolesterolemia Familiar, uma relativamente comum desordem genética causada quando a disfunção essencial é uma série de mutações no gene do receptor LDL que resulta em mal funcionamento dos receptores LDL e/ou ausência do receptor LDL. Isto induz pouco a pouco ineficiente liberação de LDL para os receptores LDL resultando em elevado nível de LDL no plasma e de colesterol total;
- (3) Hiperlipemia Combinada Familiar, também conhecida como lipoproteína-múltipla tipo hiperlipemia; uma desordem hereditária onde pacientes e seus parentes

de primeiro grau afetado podem por várias vezes manifestar alto colesterol e alto triglicerídeos. Níveis de colesterol HDL são frequentemente moderadamente baixo;

- 5 (4) Deficiência de Apolipoproteína B-100 Familiar é uma relativamente comum anormalidade genética do autossômico dominante. A disfunção é causada por uma mutação simples do nucleotídes que produz uma substituição da glutamina por arginina que pode causar redução da afinidade de partículas de LDL para o receptor LDL. Conseqüentemente, estes podem causar altos níveis de LDL no plasma e de colesterol total;
- 10 Disbetalipoproteinemia Familiar, também referida como Hiperlipoproteinemia Tipo III, é uma incomum desordem hereditária resultando na moderada para severa elevação do triglicerídeo no soro (TG) e níveis de colesterol com anormal função da apolipoproteína e níveis de HDL são usualmente normais; e
- 15 Hipertriglicerídeomia Familiar é uma comum desordem hereditária na qual a concentração de plasma VLDL é elevada. Isto pode causar branda para moderada elevação dos níveis de triglicerídeo (e usualmente não elevação dos níveis de colesterol) e pode frequentemente ser associado com baixo nível de HDL no plasma.

Fatores de risco no exemplar Hiperlipemia Secundária inclui, mas não são limitados, os seguintes: (1) fatores de risco da doença, tal como uma história da diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Cushing, hipotireoideismo e certos tipos de deficiência; (2) fatores de risco da droga, que inclui, pílulas anticoncepcional; hormônios, tais como estrogênio, e corticoesteróides; certos

20 diuréticos; e vários bloqueadores beta.; (3) fatores de riscos dietéticos inclui entrada de gordura dietética por calorías total maior que 40%; entrada de gordura saturada por total de calorías maior que 10%; entrada de colesterol maior que 300 mg por dia; habitual e excessivo uso de álcool; e obesidade; e (4) não-genética dislipídeoemias.

- 25 Os processos da presente invenção podem ser usados efetivamente em combinação com um ou mais adicionais agentes ativos da diabetes dependendo do alvo desejado da terapia (ver, ex., Turner, N. et al. Prog. Drug Res. (1998) 51:33-94; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21: 160178; e DeFronzo, R. et al. (eds.), Diabetes Reviews (1997) Vol. 5 No. 4). Um número de estudos tem investigado os benefícios da combinação de terapias com agentes
- 30 orais (ver, ex., Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999)84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study grupo: UKPDS 28, Diabetes Care (1998)21:87-92; Bardin, C.W.(ed.), CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY e METABOLISM, 6th Edition (Mosby--Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928-935; Coniff, R. et al., Clin.Ther. (1997) 19: 16-26; Coniff, R. et al., Am. J. Med.

(1995) 98: 443-451; e Iwamoto, Y. et al, Diabet. Med. (1996)13: 365-370; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82(12A):3U-17U). Estes estudos indicam que modulação da diabetes e hiperlipemia podem ser mais favorecidos pela adição de um segundo agente para o regime terapêutico. Como é usado, "IC₅₀" refere-se para uma quantidade, de concentração ou dosagem do particular composto de teste que realiza uma inibição de 50% de resposta máxima, tal como modulação do receptor nuclear, incluindo atividade do LXR α ou LXR β , em uma análise que mede cada resposta.

Como é usado, "LXR α " (LXR alfa) refere-se para todas as formas mamíferas de cada receptor incluindo, por exemplo, isoformas união alternativa e naturalmente ocorrendo isoformas. Representativa espécie de LXR α inclui, sem limitação, o rato (Genbank Acesso NM_031627), o camundongo (Genbank Acesso BC012646), e humanos (GenBank Acesso No. U22662) como formas do receptor.

Como é usado, "LXR β " (LXR beta) refere-se para todas as formas de mamíferos de tal receptor incluindo, por exemplo, isoformas união alternativa e naturalmente ocorrendo isoformas. Representativa espécie de LXR β s inclui, sem limitação, formas do receptor o rato (GenBank Acesso NM_031626), o camundongo (Genbank Acesso NM_009473), e humanos (GenBank Acesso No. U07132).

Como é usado, "LXR" ou "LXRs" refere-se para ambos LXR α e LXR β .

O termo "obeso" e "obesidade" refere-se para um Índice de Massa do Corpo (BMI) maior que 27.8 kg/m² para homem e 27.3 kg/m² para mulher (BMI iguais peso (kg)/(altura)²(m²)).

Uso dos compostos da invenção

Os compostos da invenção exibem valiosas propriedades farmacológicas em mamíferos, e são particularmente benéficas como seletivos agonistas LXR, antagonistas, agonistas inverso, agonista parcial e antagonistas, para o tratamento, ou prevenção de doenças associadas com, ou sintomas surgidos das complicações de alteração do transporte do colesterol, transporte inverso do colesterol, metabolismo do ácido graxo, absorção do colesterol, reabsorção do colesterol, secreção do colesterol, excreção do colesterol, ou metabolismo do colesterol.

Estas doenças incluem, por exemplo, hiperlipemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerose, doença cardiovascular aterosclerótica, hiperlipoproteinemia, (ver, ex., Patent Application Publication Nos. WO 00/57915 e WO 00/37077), hiperglicemia, resistência à

insulina, diabetes, lipodistrofia, obesidade, síndrome X (US Patent Application No. 20030073614, International Patent Application Publication No. WO 01/82917), depósito excessivo de lipídio na periferia de tecidos tais como pele (xantomas) (ver, ex., U.S. Patent Nos. 6,184,215 e 6,187,814), acidente vascular cerebral, doença oclusiva periférica, perda de memória (*Brain Research* (1997), Vol. 752, pp. 189-196), patologias do nervo e retina óptica (i.e., degeneração macular, retinite pigmentosa), restauração de dano traumático para o sistema nervoso central ou periférico (*Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevenção de processo degenerativo devido ao envelhecimento (*American Journal of Pathology* (1997), Vol. 151, pp. 1371-1377), doença de Parkinson ou doença de Alzheimer (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 00/17334; *Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevenção de neuropatia degenerativa ocorrendo em doenças tais como diabetes (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 01/82917), esclerose múltipla (*Annals of Clinical Biochem.* (1996), Vol. 33, No. 2, pp. 148-150), e doenças auto imune (*J. Lipídio Res.* (1998), Vol. 39, pp. 1740-1743).

Também prover processos de acréscimo da expressão do ATP-Binding Cassette (ABCA1), (ver, ex., International Patent Application Publication No. WO 00/78972) deste modo incrementa transporte reverso do colesterol em células mamíferas usando os compostos e composições reivindicadas.

De acordo com outro aspecto, a invenção também inclui processos para remover formas de colesterol depositado no tecido tal como placas ateroscleróticas ou xantomas. Em um paciente com aterosclerose ou aterosclerótico cardiovascular, doença manifestada por sinais clínicos de cada doença, onde os processos compreendem administrar para o paciente a quantidade terapêuticamente efetiva do composto ou composição da presente invenção. Adicionalmente, o exemplo da invenção também define um processo para prevenção ou redução do risco da primeira ou subsequente ocorrência de doença de acidente cardiovascular aterosclerótico incluindo doença isquemia do coração, isquemia acidente vascular cerebral, demência, infarto múltiplo, e intermitente claudicação compreendendo a administração de uma quantidade profilaticamente efetiva do composto ou composição da presente invenção para um paciente de risco para cada um dos acidentes. O paciente pode já ter doença aterosclerótico cardiovascular na época da administração, ou pode ter risco para desenvolvimento disto. Fatores de risco para desenvolver a doença de acidentes cardiovascular aterosclerótico inclui idade avançada (mais de 65), sexo masculino, a história familiar de doenças de acidentes cardiovascular

aterosclerótico, alto colesterol no sangue (especialmente LDL ou colesterol "ruim" de 100 mg/dL), fumar cigarro e exposição ao fumo de tabaco, pressão sanguínea elevada, diabetes, obesidade e inatividade física.

5 Também contemplado aqui é o uso do composto da invenção, ou um farmacologicamente aceitável derivativo deste, em combinação com um ou mais dos seguintes agentes terapêuticos no tratamento de aterosclerose: agentes antihiperlipidêmicos, agentes para reduzir HDL no plasma, agentes antihipercolesterolemiantes, inibidor da biosíntese do colesterol (tais como HMG CoA inibidor redutase, tais como lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rivastatina), coenzima acil Um inibidor acitransferase do colesterol o (ACAT), probucol, raloxifene, ácido nicotínico, niacinamida, inibidor de absorção do colesterol, ácido biliar sequestrante (tal como troca de resina de anion, ou aminas quaternária (ex., colestiramina ou colestipol)), densidade baixa de induzidores do receptor de lipoproteína, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, genfibrizol, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, bloqueadores β, agentes anti-diabetes, antagonistas da angiotensina II, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, inibidores de agregação de plaquetas, antagonistas receptor fibrinogênio, aspirina ou derivados de ácido fibrílico.

10 Em uma concretização, compostos da invenção são usados em combinação com um inibidor da biosíntese do colesterol, particularmente um inibidor HMG-CoA redutase. O termo inibidor HMG-CoA redutase é entendido para incluir todos sais aceitáveis farmacologicamente, éter, livre de ácido e formas de lactona dos compostos que têm atividade no inibidor HMG-CoA redutase e, em consequência, o uso de tais sais, ésteres, livre de ácidos e formas de lactona é incluído no escopo desta invenção. Compostos que têm inibidores da atividade do HMG-CoA redutase podem ser prontamente identificados usando ensaios bem conhecidos na matéria. Por exemplo, adequados ensaios são descritos ou revelados na U.S. Patent No. 4,231,938 e WO 84/02131. Exemplos de adequado inibidor HMG-CoA redutase inclui, mas não são limitados, lovastatina (MEVACOR®; ver, U.S. Patent No. 4,231,938); sinvastatina (ZOCOR®; ver, U.S. Patent No. 4,444,784); pravastatina sódio (PRAVACHOL®; ver, U.S. Patent No. 4,346,227); sódio de fluvastatina (LESCOL®; ver, U.S. Patent No. 5,354,772); cálcio de atorvastatina (LIPITOR®; ver, U.S. Patent No. 5,273,995) e rivastatina (também conhecida como cerivastatina; ver, U.S. Patent No. 5,177,080). As fórmulas estruturais destes e adicional inibidor HMG-CoA redutase que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção são descritos na página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996). Na

B20
1

presentemente preferencial concretizações, o inibidor HMG-CoA redutase é selecionado de lovastatina e sinvastatina.

Os compostos da presente invenção podem também ser usados nos processos para reduzir hiperglicemia e resistência à insulina, *i.e.*, nos processos para tratamento da diabetes (International Patent Application Publication No. WO 01/82917), e nos processos de tratamento, prevenção, ou melhoria das desordens afins ou surgidas com complicações da diabetes, hiperglicemia ou resistência à insulina incluindo o cluster do estado da doença, condições ou desordens que compõem "Syndrome X" (See US Patent Application 20030073614) compreendendo a administração da quantidade terapeuticamente efetiva do composto ou composição da presente invenção para um paciente que necessita de tal tratamento. Adicionalmente, a presente invenção também define um processo para prevenção ou redução do risco de desenvolver hiperglicemia, resistência à insulina, diabetes ou síndrome X em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade profilaticamente efetiva de um composto ou composição da presente invenção para um paciente de risco para tais ocorrências.

Diabetes mellitus, comumente chamada diabetes, refere-se para um processo de doença derivado de múltiplos fatores causadores e caracterizado por elevados níveis de açúcar

Existem duas principais formas de diabetes: tipo 1 diabetes (formalmente referida como diabetes dependente de insulina ou IDDM); e tipo 2 diabetes (formalmente referida como diabetes não dependente de insulina ou NIDDM). Ver, ex., LeRoith, D. et al., (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1996). De acordo com a "American Diabetes Association", diabetes mellitus é estimada para afetar aproximadamente 6% da população mundial. Não controlada, a hiperglicemia é associada com o acréscimo e prematura mortalidade devido a um acréscimo no risco para macrovascular e doenças macrovasculares, incluindo nefropatia, neuropatia, retinopatia, hipertensão, doença cerebrovascular e doença coronária do coração. Por esta razão, controle da homeostase glicose é uma abordagem criticamente importante para o tratamento da diabetes.

Existem duas principais formas de diabetes: tipo 1 diabetes (diabetes dependente de insulina ou IDDM); e tipo 2 diabetes (formalmente referida como diabetes não dependente de insulina ou NIDDM):

Diabetes tipo 2 é uma doença caracterizada por resistência à insulina acompanhada por deficiência de insulina, tanto relativa quanto absoluta. Diabetes tipo 2 pode variar de predominante resistência à insulina com relativa de insulina para predominante deficiência de

insulina com alguma resistência à insulina. Resistência à insulina é a diminuição da habilidade da insulina para exercer suas ações biológicas através de uma ampla variação de concentração. Em indivíduos com resistência à insulina, o corpo secreta uma alta quantidade anormal de insulina para compensar sua disfunção. Quando inadequadas quantidades de insulina estão presentes para compensar resistência à insulina e adequado controle da glicose, um estado de enfraquecimento de tolerância à glicose é desenvolvido. Em um número significativo de indivíduos, diminuição da secreção de insulina favorece o aumento do nível de glicose no plasma, resultando no estado clínico de diabetes. Tipo 2 diabetes pode ser devido por uma profunda resistência à insulina estimulando efeito regulador no metabolismo da glicose e lipídios no mais sensível à insulina: tecido muscular, fígado e tecido adiposo. Esta resistência à insulina irresponsavelmente resulta em ativação insuficiente de insulina da glicose captada, oxidada e armazenada no músculo e inadequada repressão de insulina e lipólise. Em um tecido adiposo de produção de glicose e secreção no fígado. Na diabetes Tipo 2, níveis livres de ácido graxo são frequentemente elevados no paciente obeso e alguns não-obesos e oxidação de lipídios é aumentada.

Prematuro desenvolvimento de aterosclerose e razão de acréscimo de doenças cardiovascular e vascular periferal são importantes características de pacientes com diabetes. Hiperlipemia é um importante fator precipitante para esta doença. Hiperlipemia é a condição geralmente caracterizada por um acréscimo anormal no lipídios soro, ex., colesterol e triglicérido, na corrente sanguínea e é um importante fator de risco para desenvolver aterosclerose e doença do coração. Para uma revisão da desordem do metabolismo do lipídio, ver, ex., Wilson, J. et al., (ed.), Disorders of Lipid Metabolism, Chapter 23, Textbook of Endocrinology, 9th Edition, (W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1998). Hiperlipemia é usualmente classificada como hiperlipemia primária ou secundária. Hiperlipemia primária é geralmente causada por disfunção genética, enquanto hiperlipemia secundária é geralmente causada por outros fatores, tal como vários estados da doença, drogas, e fatores dietéticos. Alternativamente, hiperlipemia pode resultar de ambas combinações de hiperlipemia de causa primária e secundária. Elevados níveis de colesterol são associados com um número de estados de doença, incluindo doença da artéria coronária, angina pectoris, doença da artéria carótida, acidente vascular cerebral, cerebral arteriosclerosis, e xantoma.

Dislipidemia, ou níveis anormais de lipoproteínas no plasma do sangue, é a frequente ocorrência entre os diabéticos, e é mostrado que é o maior contribuidor para o acréscimo de ocorrências de incidência de morte coronária e morte entre vítimas de diabetes

(ver, ex., Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927), Vol. 5, pp. 1061-1079). Estudos de epidemiologia desde então têm confirmado a associação e tem mostrado o enorme acréscimo de morte coronária entre indivíduos diabéticos quando comparado com indivíduos não-diabéticos (ver, ex., Garcia, M. J. et al., Diabetes (1974), Vol. 23, pp. 105-11 (1974); e Laakso, M. e Lehto, S., Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, No. 4, pp. 294-315). Várias lipoproteínas estão descritas dentro do indivíduo diabético (Howard B., et al., Arteriosclerosis (1978), Vol. 30, pp. 153-162).

Os compostos da invenção podem também ser usados efetivamente em combinação com um ou mais adicional agentes ativos da diabetes dependendo do alvo terapêutico desejado (ver, ex., Turner, N. et al., Prog. Drug Res. (1998), Vol. 51, pp.33-94; Haffner, S., Diabetes Care (1998), Vol. 21, pp. 160-178; e DeFronzo, R. et al. (eds.), Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, No. 4). Uns números de estudos investigaram o benefício da combinação de terapias com agente oral (ver, ex., Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999), Vol. 84, pp. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study grupo: UKPDS 28, Diabetes Care (1998), Vol. 21, pp. 87-92; Bardin, C. W.(ed.), CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY e METABOLISM, 6th Edition (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., Ann. Intern. Med. (1994), Vol. 121, pp. 928-935; Coniff, R. et al., Clin. Ther. (1997), Vol.19, pp. 16-26; Coniff, R. et al., Am. J. Med. (1995), Vol. 98, pp. 443-451; Iwamoto, Y. et al., Diabet. Med. (1996), Vol. 13, pp. 365-370; Kwiterovich, P., Am. J. Cardiol (1998), Vol. 82 (12A), pp. 3U-17U). Estes estudos indicam que diabetes e modulação hiperlipemiada podem ser muito melhoradas pela adição de um segundo agente para o regime terapêutico.

Conformemente, os compostos da invenção podem ser usados em combinação com um ou mais dos seguintes agentes terapêuticos no tratamento da diabetes: sulfonilureas (tais como clorpropamido, tolbutamido, acetohexamido, tolazamido, gliburido, gliclazide, glinase, glimepiride, e glipizide), biguanides (tais como metformina), tiazolidinediones (tais como ciglitazone, pioglitazone, troglitazone, e rosiglitazone), e relatado sensibilizador de insulina, tais como ativadores seletivo e não-seletivo de PPAR α , PPAR β e PPAR γ ; dehidroepiandrosterone (também referido como DHEA ou seus conjugados sulfato éster; DHEA-SO₄); antiglicocorticóides; TNF α inibidores; α -glucosidase inibidores (tais como acarbose, miglitol, e voglibose), pramlintide (um sintético análogo ao hormônio do humano amilin), outra insulina secretogogues (tais como repaglinide, gliquidone, e nateglinide),

insulina, tão bom quanto os agentes terapêuticos discutidos acima para tratamento da aterosclerose.

Além disso, são fornecidos por esta invenção processos de usar os compostos da invenção para tratar a obesidade, tão bem quanto as complicações da obesidade.

5 Obesidade é ligada a uma variedade de condições médicas incluindo diabetes e hiperlipemia. Obesidade é também um conhecido fator de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo 2 (Ver, ex., Barrett-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989), Vol. 11, pp. 172-181; e Knowler, et al., *Am. J Clin. Nutr.* (1991), Vol. 53, pp. 1543-1551).

10 Em adição, os compostos da invenção podem ser usados em combinação com agentes usados no tratamento da obesidade ou desordens afins da. Obesidade. Tais agentes, inclui, mas não são limitados, fenilpropanolamina, fentermino, dietilpropion, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, phentiramina, agentes agonistas β_3 adrenoceptor; sibutramina, inibidores gastrointestinal lipase (tais como orlistat), e leptinas. Outros agentes usados no tratamento da obesidade ou desordens -relatada da obesidade inclui

15 neuropeptide Y, enterostatina, colecitokinin, bombesin, amilin, receptores histamina H_3 , moduladores de receptores dopamina D_2 , estimulador de hormônio melanocite, fator de redução corticotrofin, galanin e gamma amino ácido bútrico(GABA).

Evolução do Uso dos Compostos da Invenção

20 Procedimentos padrões fisiológico, farmacológico e bioquímico são avaliados para testar os compostos para identificar aqueles que influenciam biológicas atividades que modulam a atividade do receptor nuclear, incluindo o LXRs ($LXR\alpha$ e $LXR\beta$). Tal ensaio inclui, por exemplo, ensaios bio químico tais como ensaios de ligação, ensaios polarização fluorescente, ensaios baseado recrutamento de coativador FRET (ver, genericamente, Glickman et al., *J. Biomolecular Screening* (2002), Vol. 7, No. 1, pp. 3-10, tão bem quanto

25 ensaios baseado em célula incluindo o ensaio co-transfecção, o uso de BD-Gal 4 quimeras e ensaios interação proteínaa-proteína, a (ver, Lehmann. et al., *J. Biol Chem.* (1997), Vol. 272, No. 6, pp. 3137-3140).

Sistema de alto desempenho de separação são comercialmente avaliados (ver, ex., Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments

30 Inc., Fullerton, CA; Precision Sistemas, Inc., Natick, MA) que permitem estes ensaios para ser corrido na alta modelo de desempenho. Estes sistemas tipicamente com procedimentos completamente automático, incluindo todas as amostra e reagentes, dispensando líquido para o tempo de incubação, e leitura final no visor do detector(s) apropriado para o ensaio.

Estes sistemas configuráveis visam prover alto desempenho e rápida partida tão bem quanto alto grau de flexibilidade e customização, como indústrias de tais sistemas quem provém detalhado protocolo para vários sistemas de alto desempenho. Deste modo, por exemplo, Zymark Corp. prover boletins técnicos descrevendo sistemas de separação para detector a

5 modulação de transcrição do gene , ligação, de ligando e equivalentes.

Ensaio que não requer lavagem ou passo de separação de líquido são preferido para tais sistemas de alto desempenho de separação e inclui bio químico ensaios tais como ensaios polarização fluorescente (ver, por example, Owicki, J., *Biomol. Screen* (2000 October), Vol. 5, No. 5, pp. 297), ensaios de proximidade cintilação (SPA) (ver, for example, Carpenter et al., *Processos Mol. Biol.* (2002), Vol 190, pp. 31-49) e ressonância fluorescente de energia transferida (FRET) ou tempo de resolução ensaios baseado em recrutamento de coativador FRET (Mukherjee et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2002 July); Vol. 81, No. 3, pp. 217-25; (Zhou et al., *Mol. Endocrinol.* (1998 October), Vol. 12, No. 10, pp. 1594-604). Genericamente tais ensaios podem ser preformatado usando ou o comprimento do receptor

15 completo , ou domínio de ligação do ligando isolado (LBD). No caso de LXR α , o LBD compreende ácido amino 188-447, para LXR β o LBD compreende ácido amino 198-461, e para FXR, o LBD compreende ácido amino 244 para 472 do comprimento completo da sequência.

Se um ligando nomeado fluorescente é avaliado, ensaios de polarização fluorescente

20 mostra um caminho de detecção da ligação do compostos para o receptor nuclear de interesse por medir cargas na polarização fluorescente que ocorre como resultado de deslocamento de determinada quantidade do ligando nomeado para o composto. Adicionalmente esta visão também pode ser usada para monitorar o dependente ligando associado do coativador peptide nomeado fluorescente para o receptor nuclear de interesse

25 para detectar ligação do ligando para o receptor nuclear de interesse.

A habilidade de um composto para ligar para um receptor, ou complexo heterodimer com RXR, também pode ser medida no ensaio homogêneo formatado para avaliar o grau para o qual o composto pode competir ligando radioativado com conhecida afinidade para o receptor usando o ensaio de proximidade de cintilação (SPA).

30 Nesta visão, a radioatividade emitida pelo composto marcado radioativamente (por exemplo, [^3H] 24,25 Epoxicolésterol) cria um sinal óptico quando é guiado dentro da proximidade fechada para um cintilante tal como a YSI-copper contendo massa, para o qual o receptor nuclear é limitado. Se o composto marcado radioativamente é deslocado do receptor

nuclear a quantidade de luz emitida do limite de receptor nuclear decresce a cintilação, e isto pode ser facilmente detectada usando a micro placa de cintilação líquida padrão placa de leitura tais como, por exemplo, a Wallac MicroBeta reader.

5 A heterodimerização do LXR com RXR α também pode ser medida por transferência de energia de fluorescente ressonância (FRET), ou tempo resolução FRET, para monitorar a habilidade de compostos de ligar com LXR ou outros receptor nuclear. Ambas as visões comprovam o fato que transferência de energia para um doador molecular para um receptor molecular só ocorre quando o doador e acceptor estão em fechada proximidade. Tipicamente o purificador LBD do receptor nuclear de interesse é nomeado com biotina então misturado com quantidade estequiométrica denominado *streptavidin* (Wallac Inc.), e o purificado LBD de RXR α é nomeado com um apropriado fluoroforo tais como CY5TM. Quantidade equimolar de cada modificado LBD são misturados juntos e permanecem por pelos menos 1 hora para equilibrar antes da adição de outro variável ou constante concentrações da amostra para que a afinidade seja determinada. Depois do equilíbrio, o

10

15 tempo de resolução do sinal fluorescente é quantificado usando uma placa de leitura fluorescente. A afinidade do composto pode ser então estimada pelo gráfico de fluorescente versus concentração do composto acrescido.

Esta visão pode ser também usada para medir a dependente interação do ligando de um co-ativador peptide com um receptor nuclear em ordem para caracterizá-la a atividade agonista ou antagonista dos compostos descritos. Tipicamente o ensaio neste caso envolve usar um recombinante Glutathione-S-transferência-ase (GST)-receptor nuclear ligando o domínio da ligação (LBD) da fusão da proteína e um peptídeo biotiniatado sintético, seqüência derivada da interação do domínio do receptor de um peptídeo co-ativador tal como o esteróide receptor coativador 1 (SRC-1). Tipicamente GST-LBD é nomeado como um quelar európio (doador) via a európio-alvo anti-GST anticorpos, e o coativador peptideo é nomeado com alofocianin via um estreptavidin-biotin acoplado.

20

25

Na presença de um agonista para o receptor nuclear, o peptídeo é recrutado para o GST-LBD bringing európio e alofocianin *close proximity* para permitir transferência de energia do quelar európio para o alofocianin. Sobre excitação do complexo com luz de 340 nm a energia de excitação é absorvida pelo quelar európio e metade é transmitida, resultando em emissão de 665 nm. Se o quelar európio não e carregado no *close proximity* para a metade alofocianin existe pouco ou nenhuma transferência de energia de excitação do quelar európio resultando em emissão de 615 nm. Então a intensidade da luz de 665 nm

30

dar uma indicação resistência da interação proteína-proteína. A atividade de um receptor nuclear antagonista pode ser medida por determinação da habilidade de um composto para competitivamente inibir (*i.e.*, IC₅₀) a atividade de um agonista para o receptor nuclear.

5 Em adição, a variedade de ensaio baseada em células metodológicas pode ser usado com êxito nos ensaios de separação para identificar e modelar a especificação de compostos presente na invenção. Estas visões incluem o ensaio de co-transfecção, ensaios de translocação, ensaios de complementação e a tecnologia de uso de ativação de gene para expressar receptor nuclear endogênico.

10 Existem três estratégias básicas de variantes dos ensaios de co-transfecção, ensaios de co-transfecção usando comprimento completo do receptor nuclear, ensaios de co-transfecção usando receptor nuclear quimérico compreendendo o ligando ligar o domínio do receptor nuclear de interesse combinado para uma ligação do domínio do DNA heterólogo, e ensaios baseado em torno do uso de sistema de ensaio de mamíferos.

15 O ensaio básico de co-transfecção é baseado sobre a co-transfecção dentro da célula de um plasmídeo expressão para expressar o receptor nuclear de interesse na célula com um informante plasmídeo compreendendo um informante gene cuja expressão é sobre o controle da seqüência do DNA que é capaz de interação com este receptor nuclear (ver, por exemplo, US Patents Nos. 5,071,773; 5,298,429 e 6,416,957). Tratamento de células transfectada com um agonista para receptor nuclear incrementa a atividade transcricional deste receptor que é refratado por um acréscimo na expressão do gene informante que

20 pode ser medida por uma variação de procedimentos padrões.

Para estes receptores que funcionam como heterodímer com RXR, tais como o LXRs, o ensaio de co-transfecção tipicamente inclui o uso da expressão plasmídeos para ambos os receptores nucleares de interesse e RXR. Típico ensaios co-transfecção requer

25 acesso para receptor nuclear comprimento completo e elementos de resposta adequada que prover suficiente sensibilidade de separação e especificação para o receptor nuclear de interesse.

Tipicamente, a expressão plasmídeo compreende: (1) um promotor, tais como um SV40 de região prematura, HSV tk promotor ou fosfoglicerato cinase (pgk) promotor, CMV promotor, S α promotor ou outros adequados elementos de controle conhecido na matéria,

30 (2) uma clonada seqüência de polinucleotídeo, tais como um cDNA para codificar um receptor, co-factor, ou fragmento disso, ligado para o promotor no sentido ou intenção para que transcrição do promotor produza um RNA que codifica uma proteína funcional, e (3)

uma seqüência de poliadenilação. Por exemplo e não limitando, uma cassette expressão da invenção pode compreender a expressão de vetores clonados do cDNA, ou outro preferida expressão vetores conhecida e comercialmente avaliados de vendedores tais como Invitrogen, (CA), Stratagene; (CA) ou Clontech, (CA). Alternativamente expressão vetores desenvolvida por grupos acadêmicos tais como pCMX vetores originalmente desenvolvida na Evans lab (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995)) também pode ser usada.

10 As seqüências transcricionais regulatórias na expressão cassette são selecionadas por experientes baseado na aplicação planejada; dependendo do uso especificado, regulação da transcrição pode empregar indizível, repressível, constitutiva, especificará tipo célula, desenvolvimento estágio específico, específico sexo, ou outro tipo de designação do promotor ou seqüência de controle

15 Alternativamente, expressão plasmídeo pode compreender uma seqüência de ativação para ativar ou acrescentar a expressão de uma seqüência cromossômico endogênico. Tal ativação seqüências inclui por exemplo, um sintético modificado dedo de zinco (por exemplo, ver US Patents 6,534,261 e 6,503,7171) ou um promotor forte ou seqüência realçadora juntas com uma seqüência alvo para permitir recombinação de homólogo ou não homólogo da o seqüência de ativação contra do gene de interesse.

20 Genes codifica um seguinte comprimento completo previamente descrito proteínas, que são adequado para uso nos estudos de co-transfecção e modelar os compostos descritos, incluindo humano LXR α (acesso U22662), humano LXR β (acesso U07132), rato FXR (acesso U18374), humano FXR (acesso NM_005123), humano RXR α (acesso NM_002957), humano RXR β (acesso XM_042579), humano RXR γ (acesso XM_053680), humano PPAR α (acesso X57638) e humano PPAR δ (acesso U10375). Todos os números de acesso nesta aplicação refere-se para número de acesso do GenBank.

25 Informante plasmídeos pode ser construído usando padrão de técnicas biológica molecular colocando codificado cDNA para o gene informante no sentido de um promoter mínimo adequado. Por exemplo informante luciferases plasmídeos pode ser construído por colocação de codificado cDNA luminoso luciferase (Tipicamente com SV40 pequeno t intron e poli-A cauda, (de Wet et al., (1987) Mol. Célula. Biol. 7 725-735) no sentido do vírus da herpes promotor timidina cinase (localizada no residuo nucleotídeos -105 to +51 da seqüência da nucleotídeo timidina cinase, obtida por exemplo, de plasmídeo pBLCAT2

30

(Luckow & Schutz (1987) Nucl. ácido. Res.15 5490-5494)) que é ligado na volta para apropriada elemento resposta (RE).

5 A escolha de elemento de resposta homônimo é dependente do tipo de ensaio para ser usada. No caso do uso do comprimento completo LXR α ou LXR β um plasmídeo informante compreendendo um conhecido LXR RE tipicamente será usado, tal como por exemplo em um plasmídeo informante tal como LXREx1-tk-luciferase, (vee U.S. patent No. 5,747,661, que é aqui incorporada por referencia). No caso de um LXR α ou LXR β -LBD-Gal4 fusão, GAL4 no sentido para cima Seqüências de Ativação (UAS) serão usada. tipicamente o GAL4 UAS compreenderá a seqüência 5'CGGRNNRCYNYNCNCCG-3', onde Y = C ou T, R = A ou G, e N = A, C, T ou G, e estará presente como um repetidor de passagem de 4

10 copias.

Em numerosos processos de co-transfecção a expressão e plasmídeos informante são conhecidos de experientes na matéria e pode ser usada para ensaio co-transfecção para introduzir o plasmídeos na adequada célula tipo. Tipicamente tal célula

15 endogênicamente não expressará receptor nuclear que interagi com os elementos de resposta usado no plasmídeo informante.

Numerosos sistemas de gene informante são conhecido na matéria e inclui, por exemplo, alcalino fosofatase (ver, Berger, J., et al., Gene (1988), Vol. 66, pp. 1-10; e Kain, S.R., Processos. Mol. Biol. (1997), Vol. 63, pp. 49-60), β -galactosidase (Ver, U.S. Patent No. 5,070,012, issued Dec, 3, 1991 para Nolan et al., e Bronstein, I., et al., J. Chemilum. Biolum. (1989), Vol. 4, pp. 99-111), clorafenicol acetiltransfererases (Ver, Gorman et al., Mol. Célula Biol. (1982), Vol. 2, pp. 1044-51), β -glucuronidase, peroxidase, β -lactamase (U.S. Patent Nos. 5,741,657 e 5,955,604), catalítico anticorpos, luciferases (U.S. Patents 5,221,623; 5,683,888; 5,674,713; 5,650,289; e 5,843,746) e naturalmente proteínas fluorescente (Tsien,

20 R.Y., Annu. Rev. Biochem. (1998), Vol. 67, pp. 509-44).

O uso de quimeras compreendendo o ligando domínio de ligação (LBD) do receptor nuclear de interesse para um heterólogo DNA domínio de ligação (DBD) expandes a versatilidade de célula baseada em ensaios por ativação de direcionada para o receptor nuclear em questão para definir elementos de ligação de DNA escolhido para definir domínio

30 de ligação do DNA (vee WO95/18380). Estes ensaiosexpandem a utilidade de ensaios de célula baseado co-transfecção nos casos onde a resposta biológica ou janela de separação usando o domínio de ligação do DNA nativo não é satisfatório.

Em geral a metodologia é similar a que é usada com o ensaio básico de co-transfecção, exceto que um construtor quimérico é usado no lugar de comprimento completo do receptor nuclear. Como com o receptor nuclear de comprimento completo, tratamento de células transfectadas com um agonista para o receptor nuclear LBD incrementa a atividade transcricional do domínio de ligação do heterólogo DNA que é refratado por um acréscimo na expressão do gene informante como descritos acima. Tipicamente para cada construtor quimérico, os domínios de ligação do DNA para definir receptor nuclear, ou de levedura ou derivados reguladores bacterionalmente transcricional tais como membros do GAL 4 e Lex A / Umud superfamílias são usada.

10 O ensaio baseado na terceira célula de utilidade para separação de compostos da presente invenção é um ensaio acasalamento cruzado de dois mamíferos que mede a habilidade do hormônio do receptor do nuclear para interagir com um co-factor na presença de um ligando (ver, por exemplo, US Patent Nos. US 5,667,973, 5,283,173 e 5,468,614). A básica visão é para criar três construtores de plasmídeos que capacitam a interação do receptor nuclear com a interação das proteínas para serem acopladas para um leitor transcricional sem a célula viva. A primeira construção é uma expressão plasmídeo para expressar uma proteína de fusão compreendendo a proteína de interação, ou a porção desta proteína contendo o domínio de interação, combinado para um GAL4 DNA domínio de ligação. A segunda expressão plasmídeo compreende o DNA codificar o receptor nuclear de interesse combinado para uma ativação domínio de transcrição forte tais como VP16, e a terceira construção compreende o plasmídeo informante abrangendo um gene informante com um promotor mínimo e GAL4 subindo a seqüências de ativação.

25 Uma vez que todos três plasmídeos são introduzidos em uma célula, a GAL4 DNA domínio de ligação codifica na primeira construção permitindo por ligação específica da proteína de fusão para local de subida do GAL4 do promotor mínimo. Entretanto por causa GAL4 DNA domínio de ligação tipicamente não existe propriedade de ativação transcricional forte na isolação, expressão do gene informante ocorre só a nível baixo. Na presença de um ligando, o receptor nuclear-VP16 proteína de fusão pode ligar para o GAL4-interação proteína fusão proteína de ligação a ativador transcricional forte VP16 na *close proximity* para o GAL4 lado de ligação e region de promotor mínimo de gene informante. Esta interação significativamente aumenta transcrição do gene informante que pode ser medida por vários genes informantes como descritos acima. Transcrição do gene informante é então dirigida para a interação da proteína de interação e receptor nuclear de interesse de um ligando forma dependente.

Qualquer composto que é um candidato para ativação de LXR α ou LXR β pode ser testado por estes processos. Genericamente, compostos são testados com variadas concentrações para otimizar como chances que ativação do receptor seja detectada e reconhecida se presente. Tipicamente ensaios são desenhados em triplicada e variados sem erro experimental menor que 15%. Cada experimento é tipicamente repetido três ou mais vezes com resultados similares.

Atividade de gene informante pode ser convenientemente normalizada para o controle interno e os dados desenhados como quebra da relativa ativação para células não tratadas. Um controle positivo do composto (agonista) pode ser incluído para frente com DMSO como controles alto e baixo para normalização dos dados do ensaio. Similamente, atividade antagonista pode ser medida por determinação da habilidade do composto para competitividade inibição da atividade de um agonista.

Adicionalmente os compostos e composições pode ser evoluída para suas habilidades para aumentar ou diminuir a expressão dos genes conhecidos para ser modulado por LXR α ou LXR β e outro receptor nuclear *in vivo*, usando Northern-blot, RT PCR ou análise de micro formações oligonucleotideo para análise de níveis de RNA. Análise "Wéstern-blot" pode ser usada para medir a expressão de proteínas codificada por gene alvos LXR. Genes que são conhecido para ser regulados pelo LXRs inclui a ATP ligação de transportes de cassette ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, o esterol responde por ligação de elementos do gene da proteína 1c (SREBP1c), estearoil CoA desaturase 1 (SCD-1) e a apolipoproteína apoE gene (ApoE).

Modelos estabelecidos de animal sobrevivem para um número de doenças de direta relevância para os compostos reivindicados e pode ser usada to adicional modelar e caracteriza os compostos reivindicados. Estes modelo de sistemas inclui diabetes dislipidemia usando Zucker (fa/fa) rats ou (db/db) mice, spontaneous hyperlipidemia usando apolipoproteína E deficient mice (ApoE^{-/-}), diet-induced hyperlipidemia, usando low density lipoproteína receptor deficient mice (LDLR^{-/-}) e atherosclerosis usando both the Apo E^{-/-} e LDLR^{-/-} mice fed a wéstern diet. (21% fat, 0.05% colesterol). Adicionalmente LXR ou FXR animal models (ex., knockout mice) pode ser usada to adicional evaluate the present compostos e composições *in vivo* (ver, for exemplo, Peet, et al., Célula (1998), Vol. 93, pp. 693-704, e Sinal, et al., Célula (2000), Vol. 102, pp. 731-744).

Administração dos Compostos da Invenção

Administração dos compostos da invenção, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis em forma pura ou em uma apropriada composição farmacêutica, pode ser portadora via qualquer de seus modelos aceitáveis de administração de agentes para servir de utilidades similares. Como composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por combinação de um composto da invenção com um apropriado portador farmacologicamente aceitável, diluente ou excipiente, e pode ser formulado na preparação em forma sólida, semi-sólida, líquida ou gasosa, tais como tabletes, cápsulas, pós, granulado, bálsamo, soluções, supositório, injeção, inalantes, géis, microesferas, e aerossóis. Típicas vias de administrar tais composições farmacêuticas inclui, sem limitação, ou oral, tópico, transdermal, inalação, parenteral, sublingual, retal, vaginal, e intranasal. O termo parenteral como usado inclui injeções subcutânea, intravenosa, intramuscular, intrasternal ou infusão técnicas. Composições farmacêuticas da invenção são formuladas desta maneira para permitir que os ingredientes ativos nelas contidos possam ser bioavaliados na administração da composição para um paciente. Composições que serão administrada para um órgão ou paciente para tomar na forma de uma ou mais unidades da dosagem, onde por exemplo, um tablete pode ser uma simples unidade de dosagem e um conter do composto da invenção Na forma aerossol armazenando uma pluralidade da unidade de dosagem. Atualmente processos de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão aparentemente, para estes experientes nesta matéria; por exemplo, ver Remington's Farmacêutica Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Compqualquer, Easton, Pennsylvania, 1990). A composição para ser administrada, em qualquer evento, contem uma quantidade efetiva terapeuticamente do composto da invenção, ou um sal aceitável farmacologicamente destes, para tratamento de estado da doença associado com a atividade de um receptor nuclear de acordo com o ensinamento desta invenção.

A composição farmacêutica da invenção pode ser na forma sólida ou líquida. Em um aspecto, o(s) portador(s) são particulares, assim como composições são, por exemplo, em tablete ou em forma de pó. O(s) portador(s) pode ser líquido, com como composições sendo, por exemplo, um xarope oral, injetável líquido ou um aerossol, como é usualmente, ex., administração inaladora.

Quando entendido para administração oral, a composição farmacêutica é preferencialmente ou forma sólida ou forma líquida, onde formas semi-sólida, semi-líquido, suspensão e gel são incluídas como formas consideradas aqui como ou sólida ou líquida.

Como uma composição sólida para administração oral, a composição farmacêutica pode ser formulada em pó, granulada, tablete comprimido, pílula, cápsula, goma de mascar, hóstia ou formas equivalentes. Como uma composição sólida tipicamente conterá um ou mais diluentes inertes ou portadores comestível. Em adição, um ou mais dos seguintes podem ser presentes: aglutinadores tais como carboximetilcelulose, etil celulose, celulose microcristalino, goma de tragacanto ou gelatinosa; excipientes tais como amido, lactose ou dextrans, agentes disintegrantes tais como ácido alginic, sódio alginate, Primogel, amido de milho equivalentes; lubrificantes tais como magnésio estearato ou *Sterotex*; glidantes tais como dióxido de sílica coloidal; agentes adoçantes tais como sacarose ou sacarina; e um agente aromatizantes tais como hortelã, metil salicilado ou com sabor de laranja; e um agente de coloração.

Quando a composição farmacêutica é na forma de cápsula, ex., uma cápsula gelatinosa, pode conter, em adição de materiais do tipo acima, um portador líquido tais como glicol polietileno ou óleo.

A composição farmacêutica pode ser na forma de um líquido, ex., um elixir, xarope, solução, emulsão ou suspensão. O líquido pode ser ou administração oral ou por injeção, como dois exemplos. Quando entendido para administração oral, preferido composição contem, em adição para o presente compostos, um ou mais agentes como adoçante, preservativos, corante/colorante e realçador de aroma. Na composição planejada para ser administrada por injeção, um ou mais do surfactante, preservativo, agente umidificante, agente dispersão, agente de suspensão, tampão, estabilizador e agente isotônico pode ser incluído.

A composições farmacêutica líquida da invenção, quanto são soluções, suspensões ou como outra forma, pode incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes estéril tais como água para injeção, solução salina, preferencialmente fisiológica salina, Ringer's solução, clorido de sódio isotônico, óleos fixador tais como mono sintético ou digliceridos que podem servir como o solvente ou meio de suspensão, polietileno glicols, glicerol, glicol propileno ou outros solventes; agentes antibacteriais tais como álcool benzil ou paraben metil; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou sódio bisulfito; agentes quelantes tais como ácido etilenediaminetetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para ajustar tonicidade tais como clorido de sódio ou dextrose. A parenteral preparação pode ser fechada em ampolas, depositado em seringas ou frasco de doses múltiplas feito de vidro ou plástico. Salino fisiológico é um preferido adjuvante. Uma composição injetável farmacêutica preferencial é estéril.

B43j

5 A composição farmacêutica líquido da invenção planejada para ou parenteral ou administração oral poderá conter uma quantidade do composto da invenção tal que uma adequada dosagem será obtida. Tipicamente, esta contida de é pelo menos 0,01% do composto da invenção na composição. Quando entendido para administração oral, esta quantidade pode ser variada para ser entre 0,1 e cerca de 70% do peso da composição. Preferidas composições farmacêutica oral entre 4% e cerca de 50% do composto da invenção. Preferencialmente composições farmacêuticas e preparada de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma parenteral unidade de dosagem contem entre 0,01 até 1% por peso do composto da invenção.

10 A composição farmacêutica da invenção pode ser planejada para administração de tópico, em qualquer caso o portador possa adequadamente incluir uma solução, emulsão, bálsamo ou base de gel. A base, por exemplo, pode conter um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, glicols politileno, cera de abelha, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool, e emulsificadores e estabilizadores. Agentes para engrossar podem estar presentes
15 na composição farmacêutica por administração de tópico. Se planejada para administração transdermal, a composição pode incluir um adesivo transdermal ou dispositivo de iontoforese. Formulação de tópico pode conter um concentração do composto da invenção de cerca de 0,1 até 10% w/v (peso por volume).

20 A composição farmacêutica da invenção pode ser planejada para administração retal, na forma, ex., de um supositório, que será dissolvido no reto e liberar a droga. A composição para administração retal pode conter uma base oleagosa como um adequado excipiente não irritante. Tais bases incluem, sem limitação, lanolina, manteiga de cacau e glicol politileno.

25 A composição farmacêutica da invenção pode incluir varios materiais, que modifique a forma fisica de uma unidade de dosagem sólida ou líquida. Por exemplo, a composição pode incluir materiais que formem uma casca de cobertura em volta dos ingredientes ativos. Os materiais que formam a casca de cobertura são tipicamente inere, e pode ser selecionada de, por exemplo, açúcar, laca, e outros agentes de cobertura entérica. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser revestidos em uma cápsula gelatinosa.

30 A composição farmacêutica da invenção em forma sólida ou líquida pode incluir um agente que ligue para o composto da invenção e deste modo auxiliar na liberação do composto. Adequados agentes que atuam nesta capacidade inclui um anticorpo monoclonal ou policlonal, uma proteína ou uma lipossoma.

544
1

A composição farmacêutica da invenção pode consistir de dosagem unitária que pode ser administrada como um aerossol. O termo aerossol é usado para denotar a variedade de sistemas destes de natural coloidal para sistemas consistindo de empacotamento por pressão. A liberação pode ser por um gás liquefeito condensado ou por um adequado sistema de bomba que dispense os ingredientes ativos. Aerossóis dos compostos da invenção podem ser entregues em sistemas mono-fásico, bi-fásico, ou tri-fásico na ordem para entregar o(s) ingrediente(s) ativo. Entrega do aerossol inclui o necessário container, ativadores, válvulas, subcontainers, e equivalentes, que juntos podem formar um kit. Um experiente na material, sem muita experimentação pode determinar preferidos aerossóis.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por metodologias bem conhecidas na matéria da farmacêutica. Por exemplo, a composição farmacêutica planejada para ser administrada por injeção pode ser preparada por combinar um composto da invenção com estéril, água destilada para formar uma solução. Um surfactante pode ser acrescentado para facilitar a formação de uma solução ou suspensão homogênea. Surfactantes são compostos que interagem não-covalentemente com o composto da invenção para facilitar a dissolução ou homogeneização da suspensão do composto no sistema de entrega aquoso.

Os compostos da invenção, ou seus sais aceitável farmacêuticamente, são administrado em uma quantidade terapêuticamente efetiva, que mudará dependendo da variação e fatores incluindo a atividade do composto especificar o empregado; a estabilidade metabólica e comprimento da ação do composto; a idade, peso do corpo, saúde geral, sexo, dieta do paciente; o modo e tempo de administração; a razão de excreção; combinações de drogas; a severidade ou condição da doença particular; e o órgão submetido à terapia. Genericamente, a dose diária terapêuticamente efetiva é de cerca de 0,1 mg até 20 mg/kg do peso do corpo por dia de um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes; preferencialmente, de cerca de 0,1 mg até 10 mg/kg do peso do corpo por dia; e melhor ainda, de cerca de 0,1 mg até 7,5 mg/kg do peso do corpo por dia.

Compostos da invenção, ou sais farmacêuticamente aceitável derivados destes, também podem ser administrado simultaneamente com, antes de, ou depois da administração de um ou mais dos agentes terapêuticos descritos acima na Utilidade dos Compostos da Invenção. Tais combinações de terapia inclui administração de uma simples dosagem farmacêutica formulação que contem um composto da invenção e um ou mais adicional agente ativo, tão bem quanto administração de composto da invenção e cada

agente ativo em suas próprias separadas formulação de dosagem farmacêutica. Por exemplo, um composto da invenção e um HMG-CoA inibidor redutase podem ser administrados para o paciente juntos em dosagem oral simples da composição tais como um tablete ou cápsula, ou cada agente administrado em separado na formulação de dosagem oral. Onde formulação de dosagens separadas são usadas, o compostos da invenção e um ou mais adição do agente ativo pode ser administrada essencialmente no mesmo tempo, *i.e.*, concorrentemente, ou separadamente em tempos escalonados, *i.e.*, sequencialmente; combinação de terapia é entendida para incluir todos regimes.

10 Informação de dosagem para HMG-CoA inibidor redutase é bem conhecido na matéria, deste que vários HMG-CoA inibidor redutase são comercializados no U.S. Em particular, a quantidade de dosagem diária do HMG-CoA inibidor redutase pode ser a mesma ou similar para aquelas quantidades que são empregadas para tratamento anti-hipercolésterolemia e que são descritos no "Physicians' Desk Reference (PDR)". Por exemplo, ver o 50th Ed. Do PDR, 1996 (Medical Economics Co); em particular, ver até 15 página 216 heading "Hypolipidemics," sub-heading "HMG-CoA Reductase Inhibitors," e como páginas de referencia citadas aqui. Preferencialmente, a quantidade de dosagem oral do HMG-CoA inibidor redutase é de cerca de 1 até 200 mg/dia e, melhor ainda, de cerca de 5 to 160 mg/dia. Entretanto, quantidade de dosagens variará dependendo da potencia do especificar o HMG-CoA inibidor redutase usado tão bem quanto outro fatores como notado 20 acima. Um HMG-CoA inibidor redutase que possui potencia suficientemente grande e pode ser dado em sub-miligrama de dosagem diária.

Como exemplos, de quantidade de dosagem diária para sinvastatina pode ser selecionada de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg e 160 mg para lovastatina, 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg; para fluvastatina sódia, 20 mg, 40 mg e 80 mg; e para pravastatina 25 sódia, 10 mg, 20 mg, e 40 mg. A quantidade de dosagem diária para atorvastatina cálcia pode ser no intervalo de 1 mg até 160 mg e, mais particularmente, de 5 mg até 80 mg administração oral pode ser em uma simples ou dividida doses de dois, três, ou quarto vezes diária, entretanto uma simples dose diária do HMG-CoA inibidor redutase é preferível.

Preparação dos Compostos da Invenção

30 É entendido que nas descrições seguintes, combinações de substituintes e/ou variáveis da fórmulas descritas são permissível só se tal contribuição resultar em compostos estáveis.

Também será apreciado por estas experiência na matéria que nos processos descritos abaixo os grupos funcionais de intermediários compostos podem necessitar para ser protegido de adequados grupos de proteção. Tais grupos funcionais inclui hidroxil, amino, mercapto e ácido carboxílico. Adequada grupos de proteção para hidroxil inclui triálilsilil ou diarilalcilsilil (ex., *t*-butidimeltisilil, *t*-butildifenilsilil ou trimetilsilil), tetrahidropiranil, benzil, e equivalentes. Adequada grupos de proteção para 1,2-dihidroxis inclui grupos configurado com cetil e acetal. Adequada grupos de proteção para amino, amidino e guanidino inclui *t*-butoxicarbonil, benziloxiarbonil, e equivalentes. Adequada grupos de proteção para mercapto inclui -C(O)-R (onde R é alcil, aril ou aralcil), *p*-metoxibenzil, tritil e equivalentes. Adequada grupos de proteção para ácido carboxílico inclui alcil, aril ou ester aralcil.

Grupos de proteção podem ser adicionado ou removido de acordo com técnicas padrões, que são bem conhecidos para estas experiência na matéria e como descritos aqui. O uso de grupos de proteção são descritos em detalhes no "Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience". Os grupos de proteção também podem ser uma resina de polímero tais como uma resina de "Wang" ou uma resina 2-clorotritil clorido.

Estes também será apreciados por estas experiências na matéria, embora tal proteção derivada de compostos da invenção, como descritos acima no Primeiro aspecto da invenção, não podem possuir atividade farmacológica tal como, eles podem ser administrados para um mamífero tendo a doença associada com defeitos no transporte de colesterol, metabolismo da glicose, metabolismo do ácido graxo e metabolismo do colesterol, e depois metabolizar no corpo formas de compostos da invenção que são farmacologicamente ativo. Tal derivados podem por esta razão ser descritos como "pró-medicação". Todos pró-medicação dos compostos da invenção são incluídos dentro do escopo da invenção.

É entendido que não muito experiente na material pode ser capaz de fazer os compostos da invenção não especificamente preparadas aqui, mas na luz das seguintes descoberta, incluindo a Preparação e Exemplos, e informações conhecidas para estes ou simples experiência no campo da síntese química.

Materiais de partida nos exemplos de síntese provado aqui são ou avaliados de fontes comercial ou via procedimentos de literatura ou por processos descritos aqui. Todos os compostos avaliados comercialmente foi usado com maior purificação do que a indicada. Solventes deuterado tais como DMSO ou CDCl₃ (99.8% D, Cambridge Isotope Laboratories foram usados em todos experimentos como indicado. Espectros ¹H NMR for a registrados no

espectrometro " Bruker Avance 400 MHz NMR". Picos significantes são tabulados e tipicamente inclui: número de prótons, multiplicidade (s, simples; d, dupla; t, tripla; q, quarta; m, múltipla; BR s, amplo separação) e par constante(s) em Química Hertz. transferências são reportadas como parte por milhão (δ) relativo para tetrametilsilane Espectros de massa foram registrados na instrumentos "Perkin-Elmer SCIEX HPLC/MS "usando condições de fase reversa (acetonitrile/water, 0,05% ácido de trifluoroacetic) e electrospray (ES) ionização. Abreviações usada nos exemplos abaixo têm seus significados aceito literatura química. Por exemplo, CH₂Cl₂ (dicloromehane), C₆H₆ (benzeno), TFA (ácido trifluoroacetic), EtOAc (Etil Acetato), Et₂O (dietil éter), DMAP (4-dimetilaminopiridino), DMF (N,N-dimetolformamide) e THF (tetrahidrofuran). Cromatografia de flash foi realizada Silica Gel 60 da Merck (230-400 mesh).

Com o propósito de só ilustrar, a maioria das fórmulas nos seguintes Esquemas de Reação são diretamente para especificar a concretização dos compostos da invenção. Entretanto, uma das usuais experiência na matéria, na visão de ensinamento desta especificação será moderadamente explicada para ser capaz de preparar todos os compostos da invenção no Primeiro aspecto da invenção utilizando o substituído apropriadamente para iniciar como materiais e processos conhecido para uma experiência na matéria.

Em geral descrições imediatamente seguintes em todos os Esquemas de Reação, a fase "procedimentos padrão de isolamento é meio para incluir um ou mais das seguintes técnicas familiar para um educado na material de química orgânica: extração orgânica, lavagem de soluções orgânica com diluente aquoso ácido ou base, uso de agentes de secagem, filtração, concentração *a vácuo*, seguidos por purificação usando destilação, cristalização, ou cromatografia de fase sólido-líquido. A fase "temperatura elevada" refere-se para uma temperatura acima da temperatura ambiente e a fase "temperatura reduzida" refere-se para uma temperatura abaixo da temperatura ambiente.

As seguintes características Preparação (para intermediários) e Exemplos (para compostos, composições farmacêuticas e processos de uso da invenção) são provados como um guia para assistir na prática da invenção, e não são entendidas como uma limitação no escopo da invenção. Ainda favorecendo a descrição, acredita-se que um não muito experiente na matéria, usando procedimentos e descrição e os exemplos ilustrativos a seguir pode fazer e utilizar os compostos da presente invenção e praticar os processos reivindicados. Será entendido que como discussões e exemplos antecedentes meramente apresenta uma descrição detalhada de certas concretização preferidas. Será evidente para

um não muito experiente na matéria que várias modificações e equivalentes podem ser feito sem se afastar do espírito e escopo da invenção.

Exceto de outra maneira indicada, todos os compostos associado com NMR e/ou dados de espectro de massa são preparados e o NMR e espectros de massa medida.

5

Evolução do Uso dos Compostos da Invenção

10

Procedimentos padrões fisiológico, farmacológico e bioquímico são avaliados para testar os compostos para identificar aqueles que influenciam biológica atividades que modulam a atividade do receptor nuclear, incluindo o LXRs ($LXR\alpha$ e $LXR\beta$). Such Tais ensaios inclui, por exemplo, ensaios bio químico tais como ensaios de ligação, ensaios polarização fluorecente, ensaios baseado recrutamento de coativador FRET (ver, genericamente, Glickman et al., J. Biomolecular Screening (2002), Vol. 7, No. 1, pp. 3-10, tão bem quanto ensaios baseado em celula incluindo o ensaio co-transfecção, o uso de BD-Gal 4 quimeras e ensaios interação proteínaa-proteína,a (ver, Lehmann. et al., J. Biol Chem. (1997), Vol. 272, No. 6, pp. 3137-3140.

15

Sistema de alto desempenho de separação são comercialmente avaliados (ver, ex., Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Sistemas, Inc., Natick, MA) que permitem estes ensaios para ser corridor na alta modelo de dsempenho. Estes sistemas tipicamente com procedimentos completamene automatico, incluindo todas amostra e reagente pipetado, dispensando líquido para o tempo de incubação, e leitura final no visor do detector(s) apropriado para o ensaio. Estes sistemas configuravele prover alto desempenho e rapida partida tão bem quanto alto grau de flexibilidade e customização. como industrias de tais sistemas prover detalhado protocolos para varios sistemas de alto desempenho. Deste modo, por example, Zymark Corp. prover boletins tecnicos descrevendo sistemas de separação para detector a modulação de transcrição do gene , ligação, de ligando e e equivalentes.

25

Ensaio que não requer lavado ou passo de separação de líquido são preferido para tal sistemas de alto desempenho de separação e inclui bio químico ensaios tais como ensaios polarização fluorecente (ver, porexample, Owicki, J., Biomol. Screen (2000 October), Vol. 5, No. 5, pp. 297), ensaios de proximidade cintilação (SPA) (ver, por example, Carpenter

30

B49

et al., *Processos Mol. Biol.* (2002), Vol 190, pp. 31-49) e ressonância fluorescente de energia transferenciada (FRET) ou tempo de resolução ensaios baseado em recrutamento de coativador FRET (Mukherjee et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2002 July); Vol. 81, No. 3, pp. 217-25; (Zhou et al., *Mol. Endocrinol.* (1998 October), Vol. 12, No. 10, pp. 1594-604).

5 Genericamente tais ensaios podem ser preformatado usando ou o comprimento do receptor completo, ou domínio de ligação do ligando isolado (LBD). No caso de LXR α , o LBD compreende ácido amino 188-447, para LXR β o LBD compreende ácido amino 198-461, e para FXR, o LBD compreende ácido amino 244 para 472 do comprimento completo da sequência.

10 Se um ligando nomeado fluorescente é avaliado, ensaios de polarização fluorescente mostra um caminho de detecção da ligação do compostos para o receptor nuclear de interesse por medir cargas na polarização fluorescente que ocorre como resultado de deslocamento de determinada quantidade do ligando nomeado para o composto. Adicionalmente esta visão também pode ser usada para monitorar o dependente ligando
15 associado do coativador peptídeo nomeado fluorescente para o receptor nuclear de interesse para detectar ligação do ligando para o receptor nuclear de interesse.

A habilidade de um composto para ligar para um receptor, ou complexo heterodímero com RXR, também pode ser medida no ensaio homogêneo formatado para avaliar o grau para o qual o composto pode competir ligando radioativado com conhecida afinidade para o receptor usando o ensaio de proximidade de cintilação (SPA).
20 Nesta visão, a radioatividade emitida pelo composto marcado radioativamente (por exemplo, [^3H] 24,25 Epoxicolesterol) cria um sinal óptico quando é guiado dentro da fechada *proximity* para um cintilante tal como a YSI-copper contendo massa, para o qual o receptor nuclear é limitado. Se o composto marcado radioativamente é deslocado do receptor nuclear a
25 quantidade de luz emitida do limite de receptor nuclear decresce a cintilação, e isto pode ser facilmente detectada usando a micro placa de cintilação líquida padrão placa de leitura tais como, por exemplo, a Wallac MicroBeta reader.

A heterodimerização do LXR com RXR α também pode ser medida por transferência de energia de fluorescente ressonância (FRET), ou tempo resolução
30 FRET, para monitorar a habilidade de compostos de ligar com LXR ou outros receptor nuclear. Ambas visões comprovam o fato que transferência de energia para um doador molecular para um aceptor molecular só ocorre quando o doador e aceptor estão em fechada proximidade. Tipicamente o purificador LBD do receptor nuclear de interesse é

nomeado com biotina então misturado com quantidade estequiometrica de nomeado streptavidin (Wallac Inc.), e o purificado LBD de RXR α é nomeado com um apropriado fluoroforo tais como CY5TM. Quantidade equimolar quantidade de cada modificado LBD são misturados juntos e permanecem por pelos menos 1 hora para equilibrar antes da adição de outro variável ou constante concentrações da amostra para que a afinidade seja determinada. Depoie do equilibrio, o tempo de resolução do sinal fluorescente é quantificado usando uma placa de leitura fluorescent . The afinidade do composto pode ser então estimada pelo gráfico de fluorecente versus concentração do composto acrescido.

10 Esta visão pode ser também usada para medir a dependente interação do ligando de um co-ativator peptide com um receptor nuclear em ordem para a caracterizar a atividade agonistaa ou antagonistaa do compostos descrito. Tipicamente o ensaio neste casos envolve usar um recombinante Glutathione-S-transferênciaase (GST)-receptor nuclear ligando dominio da ligação (LBD) fusão proteína e uma sintética seqüência de peptídeo biotinilatado derivada da interação do dominio do receptor de um co-ativator peptide tal como o éster oide receptor coactivator 1 (SRC-1). Tipicamente GST-LBD é nomeado com a 15 quelar európio (doador) via a európio-alvo anti-GST anti corpos, e o coativator peptide é nomeado com aloficocianin via um estreptavidin-biotin acoplado.

Na presença de um agonista para o receptor nuclear, o peptídeo é recrutado para o GST-LBD conduzindo európio e aloficocianin dentro de um *close proximity* para permitir 20 transferência de energia do quelar európio para o aloficocianin. Sob excitação do complexo com luz de 340 nm a energia de excitação é absorvida pelo quelar európio e metade é transmitida, resultando em emissão de 665 nm. Se o quelar európio não e carregado no *close proximity* para a metade aloficocianin existe pouco ou nenhuma transferência de energia de excitação do quelar európio resultando em emissão de 615 nm. Então a 25 intensidade da luz de 665 nm dar uma indicação resistência da interação proteínaa-proteínaa. A atividade de um receptor nuclear antagonistaa pode ser medida por determinação da habilidade de um composto para competitivamente inibir (*i.e.*, IC₅₀) a atividade de um agonista para o receptor nuclear

Em adição, a variedade de ensaio baseado em celulas metodologias podem ser 30 usada com êxito na ensaios de separação para identificar e modelar a eespecificaração de compostos presente invenção. Estas visões inclui o ensaio de co-transfecção, ensaios de translocação, ensaios de complementação e a tecnologia de uso de ativação de gene para expressarer receptor nuclear endogênico .

951
j

Existem três estratégias básicas de variantes do ensaios de co-transfecção, ensaios de co-transfecção usando comprimento completo do receptor nuclear, ensaios de co-transfecção usando receptor nuclear quimérico compreendendo o ligando ligar o domínio do receptor nuclear de interesse combinado para uma ligação de domínio heterólogo do DNA, e ensaios baseado em torno do uso de sistema de ensaio de mamíferos.

10 O ensaio básico de co-transfecção é baseado sob a co-transfecção dentro da célula de um plasmídeo expressão para expressar o receptor nuclear de interesse na célula com um informante plasmídeo compreendendo um informante gene cuja expressão é sob o controle da seqüenciado DNA que é capaz de interação com este receptor nuclear (ver, por exemplo, US Patents Nos. 5,071,773; 5,298,429 e 6,416,957). Tratamento de células transfectada com um agonista para receptor nuclear incrementa a atividade transcricional deste receptor que é refratado por um acrescimento na expressão do gene informante que pode ser medida by a variação de procedimentos padrões.

15 Para estes receptores que functionam como heterodimers com RXR, tais como o LXRs, o ensaio de co-transfecção tipicamente inclui o uso da expressão plasmídeos para ambos os receptores nucleares de interesse e RXR. Tipico ensaios co-transfecção requer acesso para receptor nuclear comprimento completo e elementos de resposta adequada que prover suficiente sensibilidade de separação e eespecificaridade para o receptor nuclear de interesse.

20 Tipicamente, a expressão plasmídeo compreende: (1) um promotor, tais como um SV40 região precoce, HSV tk promotor ou fosfoglicerato cinase (pgk) promotor, CMV promotor, Sra promotor ou outros adequados elementos de controle conhecido na matéria, (2) uma clonada seqüência de polinucleotide, tais como um cDNA para codificar um receptor, co-factor, ou fragmento disso, ligado para o promotor no sentido ou intensão para que transcrição do promotor produzirá um RNA que codifica uma proteínaa funcional, e (3) uma seqüência de poliadenilação. Por exemplo e não limitando, uma cassette expressão da invenção pode compreender a expressão vetores clonado cDNA, ou outro preferida expressão vetores conenhecida e comercialmente avaliados de vendedores tais como Invitrogen, (CA), Stratagene, (CA) ou Clontech, (CA). Alternativamente expressão vectors desenvolvida por grupos academicos tais como pCMX vetores originalmente desenvolvida na Evans lab (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995)) também pode ser usada usada.

542
1

As sequencias transcricional regulatoria na expressão cassette são selecionadas por experientes baseado na aplicação planejada ; dependendo do uso especifico, regulação da transcrição pode empregar induzível, repressível, constitutiva, eespecificara tipo célula, desenvolvimento estágio específico, específico sexo, ou outro tipo de designação do promotor ou seqüência de controle

Alternativamente, expressão plasmídeo pode compreender uma seqüência de ativação para ativar ou acrescentar a expressão de uma seqüência cromossômica endógena. Tal ativação sequencias inclui por exemplo, um sintético modificado dedo de zinco (por exemplo, ver US Patents 6,534,261 e 6,503,7171) ou um promotor forte ou seqüência realçadora juntas com uma seqüência alvo para permitir recombinação de homólogo ou não homólogo da o seqüência de ativação contra do gene de interesse.

Genes codifica um seguinte comprimento completo previamente descrito proteíνας, que são adequado para uso nos estudos de co-transfecção e modelar os compostos descritos, incluindo humano LXR α (acesso U22662), humano LXR β (acesso U07132), rato FXR (acesso U18374), humano FXR (acesso NM_005123), humano RXR α (acesso NM_002957), humano RXR β (acesso XM_042579), humano RXR γ (acesso XM_053680), humano PPAR α (acesso X57638) e humano PPAR δ (acesso U10375). Todos os números de acesso nesta aplicação refere-se para número de acesso do GenBank.

Informante plasmídeos pode ser construído usando padrão de técnicas biológica molecular colocando codificado cDNA para o gene informante no sentido de um promoter mínimo adequado. Por exemplo informante luciferases plasmídeos pode ser construído por colocação de codificado cDNA luminoso luciferase (Tipicamente com SV40 pequeno t intron e poli-A cauda, (de Wet et al., (1987) Mol. Célula. Biol. 7 725-735) no sentido do virus da herpes. promotor timidina cinase (localizada no resíduo nucleotides -105 to +51 da seqüência nucleotida timidina cinase, obtida por exemplo, de plasmídeo pBLCAT2 (Luckow & Schutz (1987) Nucl. ácido. Res.15 5490-5494)) que é ligado na volta para apropriada elemento resposta (RE).

A escolha de elemento de resposta hormônio é dependente do tipo de ensaio para ser usada. No the caso do uso do comprimento completo LXR α ou LXR β um plasmídeo informante compreendendo um conhecido LXR RE tipicamente sera usado, tal como por exemplo em um plasmídeo informante tal como LXREx1-tk-luciferase, (vee U.S. patent No. 5,747,661, que é aqui incorporada por referencia). No caso de um LXR α ou LXR β -LBD-Gal4 fusão, GAL4 no sentido para cima Sequencias de Ativação (UAS) serão usada.

tipicamente o GAL4 UAS compreenderá a seqüência 5'CGGRNNRCYNYNCNCCG-3', onde Y = C ou T, R = A ou G, e N = A, C, T ou G, e estará presente como um repeditor de passagem de 4 cópias.

5 Em numerosos processos de co-transfecção a expressão e plasmídeos informante são conhecidos de experientes na matéria e pode ser usada para ensaio co-transfecção para introduzir o plasmídeos na adequada célula tipo. Tipicamente tal célula endogênicamente não expressará receptor nuclear que interagi com os elementos de resposta usado no plasmídeo informante.

10 Numerosos sistemas de gene informante são conhecido na matéria e inclui, por exemplo, alcalino fosofatase (ver, Berger, J., et al., Gene (1988), Vol. 66, pp. 1-10; e Kain, S.R., Processos. Mol. Biol. (1997), Vol. 63, pp. 49-60), β -galactosidase (Ver, U.S. Patent No. 5,070,012, issued Dec, 3, 1991 para Nolan et al., e Bronstein, I., et al., J. Chemilum. Biolum. (1989), Vol. 4, pp. 99-111), cloramfenicol acetiltransferase (Ver, Gorman et al., Mol. Célula Biol. (1982), Vol. 2, pp. 1044-51), β -glucuronidase, peroxidase, β -lactamase (U.S. Patent 15 Nos. 5,741,657 e 5,955,604), catalítico anticorpos, luciferases (U.S. Patents 5,221,623; 5,683,888; 5,674,713; 5,650,289; e 5,843,746) e naturalmente proteínas fluorescente (Tsien, R.Y., Annu. Rev. Biochem. (1998), Vol. 67, pp. 509-44).

20 O uso de quimeras compreendendo o ligando domínio de ligação (LBD) do receptor nuclear de interesse para um heterólogo DNA domínio de ligação (DBD) expande a versatilidade de célula baseada em ensaios por ativação de direcionada para o receptor nuclear em questão para definir elementos de ligação de DNA escolhido para definir domínio de ligação do DNA (vee WO95/18380). Estes ensaio expandem a utilidade de ensaios de célula baseado co-transfecção nos casos onde a resposta biológica ou janela de separação usando o domínio de ligação do DNA nativo não é satisfatório.

25 Em geral a metodologia é similar a que é usada com o ensaio básico de co-transfecção, exceto que um construtor quimérico é usado no lugar de comprimento completo do receptor nuclear. Como com o receptor nuclear de comprimento completo, tratamento de células transfectada com um agonista para o receptor nuclear LBD incrementa a atividade transcricional do domínio de ligação do heterólogo DNA que é refratado por um 30 acréscimo na expressão do gene informante como descritos acima. Tipicamente para cada construtor quimérico, o domínios de ligação do DNA para definir receptor nuclear, ou from levedura ou derivados reguladores bacterionalmente transcricional tais como membros do GAL 4 e Lex A / Umud super famílias são usada.

554

O ensaio baseado na terceira célula de utilidade para separação de compostos da presente invenção é um ensaio acasalamento cruzado de dois mamíferos que mede a habilidade do hormônio do receptor do nuclear para interagir com um cofator na presença de um ligando (ver, por exemplo, US Patent Nos. US 5,667,973, 5,283,173 e 5,468,614). A

5 básica visão é para criar três construtores plasmídeo que capacitam a interação do receptor nuclear com a interação da proteína para ser dobrada para um leitor transcricional sem a célula viva. A primeira construção é uma expressão plasmídeo para expressar uma proteína de fusão compreendendo a proteína de interação, ou a porção desta proteína contendo o domínio de interação, combinado para um GAL4 DNA domínio de ligação. A segunda

10 expressão plasmídeo compreende o DNA codificar o receptor nuclear de interesse combinado para uma ativação domínio de transcrição forte tais como VP16, e a terceira construção compreende o plasmídeo informante abrangendo um gene informante com um promotor mínimo e GAL4 subindo a sequencias de ativação

Um vez todos três plasmídeos são introduzido em uma célula, a GAL4 DNA domínio de ligação codifica na primeira construção permitindo por ligação específica da proteína de fusão para local de subida do GAL4 do promotor mínimo. Entretanto por causa GAL4 DNA domínio de ligação tipicamente não existe propriedade de ativação transcricional forte na

15 isolação, expressão do gene informante ocorre só a nível baixo. Na presença de um ligando, o receptor nuclear-VP16 proteína de fusão pode ligar para o GAL4-interação proteína fusão proteína de ligação a ativador transcricional forte VP16 na *close proximity* para o GAL4 lado de ligação e region de promotor mínimo de gene informante. Esta interação

20 significativamente aumenta transcrição do gene informante que pode ser medida por varios genes informante como descritos acima. Transcrição do gene informante é então dirigida para a interação da proteína de interação e receptor nuclear de interesse de um

25 ligando dependente.

Qualquer composto que é um candidate para ativação de LXR α ou LXR β pode ser testado por estes processos. Genericamente, compostos são testados com variadas concentrações para otimizar como chances que ativação do receptor seja detectada e reconhecida se presente. Tipicamente ensaios são desenhados em triplicada e variados

30 sem erro experimental menor que 15%. Cada experimento é tipicamente repetido três ou mais vezes com com similar resultados.

Atividade de gene informante pode ser convenientemente normalizado para o controle interno e os dados desenhados como ativação de quebra relativa para células não

tratadas. Um controle positivo do composto (agonista) pode ser incluído para a frente com DMSO como controles alto e baixo para normalização dos dados do ensaio. Similarmente, atividade antagonista pode ser medida por determinação da habilidade do composto para competitividade inibição da atividade de um agonista.

5 Adicionalmente os compostos e composições pode ser evoluida para suas habilidadea para aumentar ou diminuir a expressão dos genes conhecidos para ser modulado por LXR α ou LXR β e outro receptor nuclear *in vivo*, usando Northern-blot, RT PCR ou análise de micro formações oligonucleotide para análise de níveis de RNA. Análise "Wéstern-blot" pode ser usada para medir a expressão de proteínas codificada por gene alvos LXR. Genes que são conhecido para ser regulado pelo LXRs inclui a ATP ligação cassette transportadora ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, o esteroil resposta do elemento de ligação do gene proteína 1c (SREBP1c), estearol CoA desaturase 1 (SCD-1) e o gene da apolipoproteína apoE (ApoE).

15 Modelos estabelecido de animal sobvevem para um número de doenças de direta relevancia para os compostos reivindicados e these pode ser usada to adicional modelar e characterize the claimed compostos. These model sistemas inclui diabetic dislipidemia usando Zucker (fa/fa) rats ou (db/db) mice, spontaneous hyperlipidemia usando apolipoproteína E deficientcamundongos (ApoE⁻), diet-induced hyperlipidemia, usando low densidade lipoproteína receptor deficientcamundongos (LDLR⁻) e atherosclerosis usando 20 both the Apo E⁻ e LDLR⁻ camundongos fed a wéstern diet. (21% fat, 0.05% colesterol). Adicionalmente LXR ou FXR animal models (ex., knockout mice) pode ser usada to adicional evaluate the present compostos e composições *in vivo* (ver, por exemplo, Peet, et al., Célula (1998), Vol. 93, pp. 693-704, e Sinal, et al., Célula (2000), Vol. 102, pp. 731-744).

Administração dos Compostos da Invenção

25 Administração dos compostos da invenção, ou seus sais farmauceuticamente aceitável em forma pura ou em uma apropriada composição farmacêutica, pode ser portadora via qualquer de seus modelos aceitáveis de administração de agentes para servir de utilidades similares. como composições farmacêutica da invenção pode ser preparada por combinação de um composto da invenção com um apropriado portador 30 farmauceuticamente aceitável, diluente ou excipiente, e pode ser fórmulado na preparação em forma sólida, semi-sólida, líquida ou gasosa, tais como tabletes, capsulas, pós, granulado, bálsamo, soluções, suposiitório, injeções, inalantes, gels, microesferas, e aerosóis. Tipica caminhos de administrar tais composições farmacêutica inclui, sem

556
1

limitação, ou oral, tópico, transdermal, inalação, parenteral, sublingual, retal, vaginal, e intranasal. O termo parenteral como usado inclui injeções subcutânea, intravenosa, intramuscular, intrasternal ou infusão técnicas. Composições farmacêutica da invenção são formuladas desta maneira para permitir que os ingredientes ativos nelas contidos possam ser bioavaliados na administração da composição para um paciente. Composições que serão administrada para um órgão ou paciente para tomar na forma de uma ou mais unidades da dosagem, onde por exemplo, um tablete pode ser uma simples unidade de dosagem e um conter do composto da invenção Na forma aerosol armazenando uma pluralidade da unidade de dosagem. Atualmente processos de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão aparentemente, para estes experientes nesta matéria; por exemplo, ver Remington's Farmacêutica Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Compqualquer, Easton, Pennsylvania, 1990). A composição para ser be administrada, em qualquer evento, contem uma quantidade afetiva terapeuticamente do composto da invenção, ou um sal aceitável farmauceuticamente destes, para tratamento de estado da doença associado com a atividade de um receptor nuclear de acordo com o ensinamento desta invenção.

A composição farmacêutica da invenção pode ser na forma sólida ou líquida. Em um aspecto, o(s) portador(s) são particular, assim que como composições são, por exemplo, em tablete ou em forma de pó. O(s) portador(s) pode ser liquido, com como composições sendo, por exemplo, um xarope oral, injetavel liquido ou um aerosol, como é usualmente, ex., administração inaladra.

Quando entendido para administração oral, a composição farmacêutica é preferencialmente ou forma sólida ou forma líquida, onde formas semi-sólida, semi-líquido, suspensão e gel são incluídas sem como forms consideradas aqui como ou sólida ou líquida.

Como uma composição sólida para administração oral, a composição farmacêutica pode ser fórmuladedem pó, granulada, tablete comprimido, pilula, capsula, goma de mascar, hóstia ou formas equivalentes Como uma composição sólida tipicamente conterá um ou mais diluentes inertes ou portadors comestível. Em adição, um ou mais dos seguintes podem ser presentes: ligandos tais como carboximetilcelulose, etil celulose, celulose microcristalinoe, goma de tragacanto ou gelatinosan; excipientes tais como amido, lactose ou dextrans, agentes disintegrantes tais como ácido alginic, sódio alginate, Primogel, corn amido e e equivalentes; lubricants tais como magnésio stearate ou Sterotex; glidantes tais como dióxido de sílica coloidal; agentes adoçante tais como sacarose ou sacarina; a

agentes aromatizantes tais como hortelã, metil salicilate ou sabor de laranja; e a agente colorantes.

Quando a composição farmacêutica é na forma de capsula, ex., uma cápsula gelatinosa, pode conter, em adição de materiais do tipo acima, um portador líquido tais como glicol polietileno ou óleo.

A composição farmacêutica pode ser na forma de um líquido, ex., um elixir, xarope, solução, emulsão ou suspensão. O líquido pode ser ou administração oral ou por injeção, como dois exemplos: Quando entendido para administração oral, preferido composição contem, em adição para o presente compostos, um ou mais agentes como adoçante, preservativos, corante/colorante e realçador de aroma. Na composição planejada para ser administrada por injeção, um ou mais do surfactante, preservativo, agente umidificante, agente dispersão, agente de suspensão, tampão, estabilizador e agente isotônico pode ser incluído.

A composição farmacêutica líquida da invenção, quando são soluções, suspensões ou como outra forma, pode incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes estéreis tais como água para injeção, solução salina, preferencialmente fisiológica salina, Ringer's solução, clorido de sódio isotônico, óleos fixadores tais como mono sintético ou diglicerídeos que podem servir como o solvente ou meio de suspensão, polietileno glycols, glicerina, glicol propileno ou outros solventes; agentes antibacteriais tais como álcool benzil ou paraben metil; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou sódio bisulfito; agentes quelantes tais como ácido etilenediaminetetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para ajustar tonicidade tais como clorido de sódio ou dextrose. A parenteral preparação pode ser fechada em ampolas, depositado em seringas ou frasco de doses múltiplas feito de vidro ou plástico. Salino fisiológico é um preferido adjuvante. Uma composição injetável farmacêutica preferencial é estéril.

A composição farmacêutica líquida da invenção planejada para ou parenteral ou administração oral poderá conter uma quantidade do composto da invenção tal que uma adequada dosagem será obtida. Tipicamente, esta quantidade é pelo menos 0,01% do composto da invenção na composição. Quando entendido para administração oral, esta quantidade pode ser variada para ser entre 0,1 e cerca de 70% do peso da composição. Preferidas composições farmacêuticas orais entre 4% e cerca de 50% do composto da invenção. Preferencialmente composições farmacêuticas e preparadas de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma parenteral unidade de dosagem contem entre 0,01 até 1% por peso do composto da invenção.

A composição farmacêutica da invenção pode ser planejada para administração de tópico, em qualquer caso o portador possa adequadamente incluir uma solução, emulsão, bálzamo ou base de gel. A base, por exemplo, pode conter um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, glicols polítileno, cera de abelha, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool, e emulsificadores e estabilizadores. Agentes para engrossar podem estar presente

5 na composição farmacêutica por administração de tópico. Se planejada para administração transdermal, a composição pode incluir uma adesivo transdermal ou dispositivo de iontoforese. Fórmula de tópico pode conter uma concentração do composto da invenção de cerca de 0,1 até 10% w/v (peso por volume).

10 A composição farmacêutica da invenção pode ser planejada para administração retal, na forma, ex., de um supositório, que será dissolvido no reto e liberar a droga. A composição para administração retal pode conter uma base oleagosa como um adequado excipiente não irritante. Tais bases incluem, sem limitação, lanolina, manteiga de cacau e glicol polítileno.

15 A composição farmacêutica da invenção pode incluir vários materiais, que modifique a forma física de uma unidade de dosagem sólida ou líquida. Por exemplo, a composição pode incluir materiais que formem uma casca de cobertura em volta dos ingredientes ativos. Os materiais que formam a casca de cobertura são tipicamente inerte, e pode ser selecionada de, por exemplo, açúcar, laca, e outros agentes de cobertura entérico.

20 Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser revestido em uma cápsula gelatinosa.

A composição farmacêutica da invenção em forma sólida ou líquida pode incluir um agente que lique para o composto da invenção e deste modo auxiliar na liberação do composto. Adequados agentes que atuam nestas capacidades incluem um anticorpo monoclonal ou policlonal, uma proteína ou uma lipossoma.

25 A composição farmacêutica da invenção pode consistir de dosagem unitária que pode ser administrada como um aerossol. O termo aerossol é usado para denotar a variedade de sistemas destes de natureza coloidal para sistemas consistindo de empacotamento por pressão. A liberação pode ser por um gás liquefeito condensado ou por um adequado sistema de bomba que dispense os ingredientes ativos. Aerossóis do composto da invenção

30 podem ser entregues em sistemas mono-fásico, bi-fásico, ou tri-fásico na ordem para entregar o(s) ingrediente(s) ativo. Entrega do aerossol inclui o necessário container, ativadores, válvulas, subcontainers, e equivalentes, que juntos podem formar um kit. Um experiente na material, sem muita experimentação pode determinar preferidos aerossóis.

As composições farmacêutica da invenção podem ser preparadas por metodologias bem conhecidas na matéria da farmacêutica. Por exemplo, a composição farmacêutica planejada para ser administrada por injeção pode ser preparada por combinar um composto da invenção com estéril, água destilada para formar uma solução. Um surfactante pode ser acrescido para facilitar a formação de uma solução ou suspensão homogênea. Surfactantes são compostos que interagem não-covalentemente com o composto da invenção para facilitar a dissolução ou homogeneização da suspensão do composto no sistema de entrega aquoso.

Os compostos da invenção, ou seus sais aceitáveis farmacêuticamente, são administrados em uma quantidade terapêuticamente efetiva, que mudará dependendo da variação e fatores incluindo a atividade do composto específico empregado; a estabilidade metabólica e comprimento da ação do composto; a idade, peso do corpo, saúde geral, sexo, dieta do paciente; o modo e tempo de administração; a razão de excreção; combinações de drogas; a severidade ou condição da doença particular; e o órgão submetido a terapia. Genericamente, a dose diária terapêuticamente efetiva é de cerca de 0,1 mg até 20 mg/kg do peso do corpo por dia de um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes; preferencialmente, de cerca de 0,1 mg até 10 mg/kg do peso do corpo por dia; e melhor ainda, de cerca de 0,1 mg até 7,5 mg/kg. do peso do corpo por dia.

Compostos da invenção, ou sais farmacêuticamente aceitáveis derivados destes, também podem ser administrados simultaneamente com, antes de, ou depois da administração de um ou mais dos agentes terapêuticos descritos acima na Utilidade dos Compostos da Invenção. Tais combinações de terapia incluem administração de uma simples dosagem farmacêutica fórmulação que contém um composto da invenção e um ou mais adicionais agentes ativos, tão bem quanto administração de composto da invenção e cada agente ativo em suas próprias separadas fórmulações de dosagem farmacêutica. Por exemplo, um composto da invenção e um HMG-CoA inibidor redutase podem ser administrados para o paciente juntos em dosagem oral simples da composição tais como um tablete ou cápsula, ou cada agente administrado em separado na fórmulação de dosagem oral. Onde fórmulação de dosagens separadas são usadas, o composto da invenção e um ou mais adicionais do agente ativo pode ser administrado essencialmente no mesmo tempo, *i.e.*, concorrentemente, ou separadamente em tempos escalonados, *i.e.*, sequencialmente; combinação de terapia é entendida para incluir todos estes regimes.

Informação de dosagem para HMG-CoA inibidor redutase é bem conhecido na matéria, deste que vários HMG-CoA inibidor redutase são comercializados no U.S. Em particular, a quantidade de dosagem diária do HMG-CoA inibidor redutase pode ser a mesma ou similar para aquelas quantidades que são empregadas para tratamento anti-hipercolésterolemia e que são descritos no "Physicians' Desk Reference (PDR)". Por exemplo, ver o 50th Ed. Do PDR, 1996 (Medical Economics Co); em particular, ver até página 216 heading "Hypolipidemics," sub-heading "HMG-CoA Reductase Inhibitors," e como páginas de referencia citadas aqui. Preferencialmente, a quantidade de dosagem oral do HMG-CoA inibidor redutase é de cerca de 1 até 200 mg/dia e, melhor ainda, de cerca de 5 to 160 mg/dia. Entretanto, quantidade de dosagens variará dependendo da potencia do eespecificaro HMG-CoA inibidor redutase usado tão bem quanto outro fatores como notado acima. Um HMG-CoA inibidor redutase que possui potencia suficientemente grand epode ser dado em sub-miligrama de dosagem diária.

Como exemplos, de quantidade de dosagem diária para sinvastatina pode ser selecionada de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg e 160 mg para lovastatina, 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg; para fluvastatina sódia, 20 mg, 40 mg e 80 mg; e para pravastatina sódia, 10 mg, 20 mg, e 40 mg. A quantidade de dosagem diária para atorvastatina cálcia pode ser no intervalo de 1 mg até 160 mg e, mais particularmente, de 5 mg até 80 mg. administração oral pode ser em uma simples ou dividida doses de dois, três, ou quarto vezes diaria, entretanto uma simples dose diária do HMG-CoA inibidor redutase é preferível.

Preparação dos Compostos da Invenção

É entendido que nas descrições seguintes, combinações de substituintes e/ou variáveis da fórmulas desritas são permissível só se tal contribuição resultar em compostos estáveis.

Também será apreciado por estas experiente na matéria que nos processos descritos abaixo os grupos funcionais de intermediários compostos podem necessitar para ser protegido de adequados grupos de proteção. Tais grupos funcionais inclui hidroxil, amino, mercapto e ácido carboxilic. Adequada grupos de proteção para hidroxil inclui trialkilsilil ou dialkylalkilsilil (ex., *t*-butidimeltisilil, *t*-butildifenilsilil ou trimetilsilil), tetrahidropiranil, benzil, e equivalentes. Adequada grupos de proteção para 1,2-dihidroxis inclui grupos configurado com cetal e acetal. Adequada grupos de proteção para amino, amidino e guanidino inclui *t*-butoxicarbonil, benziloxiarbonil, e equivalentes. Adequada grupos de proteção para mercapto

1561
1
inclui -C(O)-R (onde R é alcil, aril ou aralcil), *p*-metoxibenzil, tritil e equivalentes. Adequada grupos de proteção para ácido carboxílico inclui alcil, aril ou ester aralcil.

Grupos de proteção podem ser adicionado ou removido de acordo com técnicas padrões, que são bem conhecidos para estas experiência na matéria e como descritos aqui.

- 5 O uso de grupos de proteção são descritos em detalhes no "Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience". Os grupos de proteção também podem ser uma resina de polímero tais como uma resina de "Wang" ou uma resina 2-clorotritil clorido.

- 10 Estes também será apreciados por estas experiências na matéria, embora tal proteção derivada de compostos da invenção, como descritos acima no Primeiro aspecto da invenção, não podem possuir atividade farmacológica tal como, eles podem ser administrados para um mamífero tendo a doença associada com defeitos no transporte de colesterol, metabolismo da glicose, metabolismo do ácido graxo e metabolismo do colesterol, e depois metabolizar no corpo formas de compostos da invenção que são
- 15 farmacologicamente ativo. Tal derivados podem por esta razão ser descritos como "pró-medicação". Todos pró-medicação dos compostos da invenção são incluídos dentro do escopo da invenção.

- 20 É entendido que não muito experiente na material pode ser capaz de fazer os compostos da invenção não especificamente preparadas aqui, mas na luz das seguintes descoberta, incluindo a Preparação e Exemplos, e informações conhecidas para estes ou simples experiência no campo da síntese química.

- 25 Materiais de partida nos exemplos de síntese provado aqui são ou avaliados de fontes comercial ou via procedimentos de literature ou por processos descritos aqui. Todos os compostos avaliados comercialmente foi usad com maior purificação do que a indicada.
- 30 Solvents deuterado tais como DMSO ou $CDCl_3$ (99.8% D, Cambridge Isotope Laboratories foram usados em todos experimentos como indicado. Espectros 1H NMR por a registrados no espectrometro " Bruker Avance 400 MHz NMR". Picos significantes são tabulados e tipicamente inclui: número de protons, multiplicidade (s, simples; d, dupla; t, tripla; q, quarta; m, multipla; br s, amplo separação) e par constante constant(s) em Química Hertz.
- Espectros de massaa foram registrados na instrumentos "Perkin-Elmer SCIEX HPLC/MS "usando condições de fase reversa (acetonitrila/water, 0,05% ácido de trifluoroacetic) e electrospray (ES) ionização. Abreviações usada nos exemplos abaixo têm seus significados aceito literature química. Por exemplo, CH_2Cl_2 (dicloromehane), C_6H_6 (benzeno), TFA (ácido

B621

trifluoroacetico), EtOAc (Etil Acetato), Et₂O (dietil éter), DMAP (4-dimetilaminopiridino), DMF (N,N-dimetolformamide) e THF (tetrahidrofuran). Cromatografia de flash foi realizada sílica Gel 60 da Merck (230-400 mesh).

5 Com o proposito de só ilustrar, a maioria das fómulas nos seguintes Esquemas de Reação são diretamente para especificar a concretização dos compostos da invenção. Entretanto, uma das usuais experiência na matéria, na visão de ensinamento desta especificação será moderadamente explicada para ser capaz de preparar todos os compostos da invenção no Primeiro aspecto da invenção utilizando o substituído apropriadamente para iniciar como materiais e processos conhecido para uma experiência na matéria.

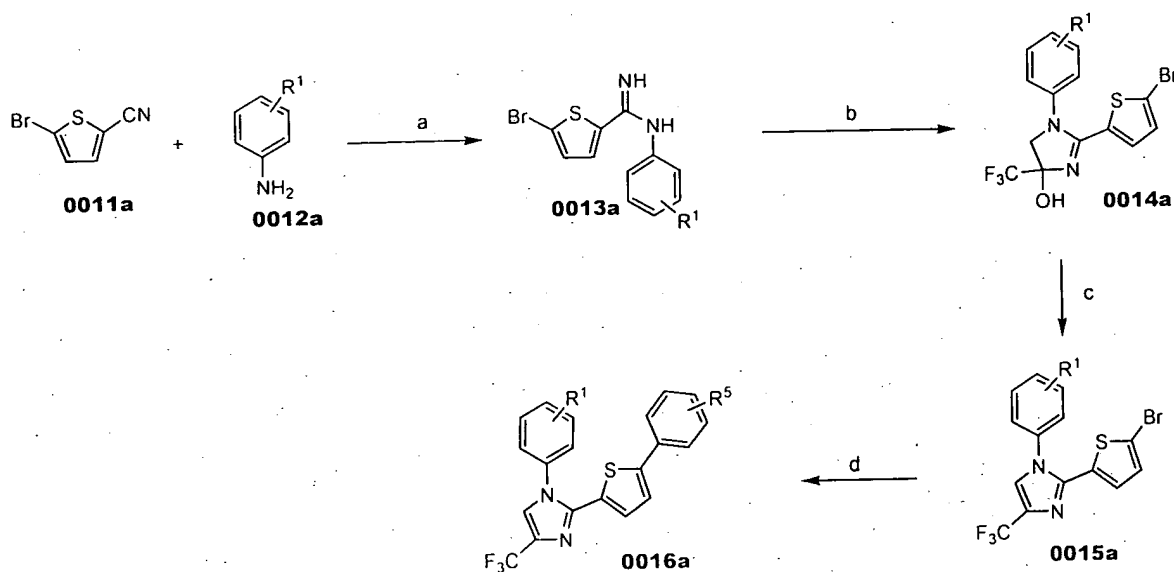
10 Em geral descrições imediatamente seguintes a cada Esquemas de Reação Scheme, a fase "procedimentos padrão de isolamento é meio para incluir um ou mais das seguintes técnicas familiar para um educado na material de química orgânica: extração orgânica, lavado de soluções orgânica com dilunte aquoso ácido ou base, usede agents de secagem, filtração, concentração a *vácuo*, seguidos por purificação rsando destillação, cristallização, ou cromatografia de fase sólido-líquido. A fase "temperatura elevada" refere-se para uma temperatura acima da temperatura ambiente e a fase "temperatura reduzida" refere-se para uma temperatura abaixo da temperatura ambiente.

15 As seguintes características Preparação (para intermediários) e Exemplos (para compostos, composições farmacêutica e processos de uso da invenção) são provados como um guia para assistir na prática da invenção, e não são entendidas como um limitação no escopo da invenção. Ainda favorecendo a descrição, acredita-se que um não muito experiente na matéria, usando precedimentos e descrição e os exemplos ilustrativos a seguir pode fazer e utilizar os compostos da presente invenção e praticar os processos

20 reinvidicados. Será endentido que como discussões e exemplos antecedentes meramente apresenta uma descrição detalhada de certas concretização preferidas. Será evidente para um não muito experiente na matéria que várias modificações e equivalentes podem ser feito sem se afastar do espirito e escopo da invenção.

25 Exceto de outra maneira indicada, todos os compostos associado com NMR e/ou dados de espectro de massaa são preparados e o NMR e espectros de massa medida.

30

Esquema 1

Reação e condições: (a) NaHMDS, THF; 0°C- rt; (b) 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone, NaHCO₃, 2-PrOH, 80°C; (c) TSA, tolueno, refluxo; (d) ArB(OH)₂, K₂CO₃, PdCl₂(dppf), DME/H₂O, 80°C.

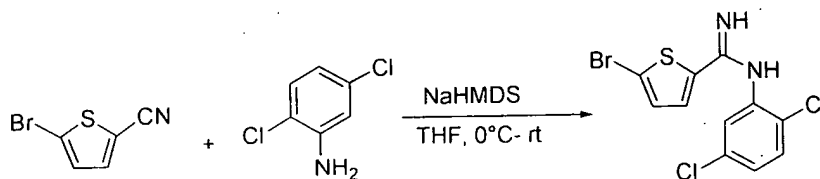
Em geral, compostos da fórmula (0016a) são preparados pela primeira reação de uma anilina da fórmula (0012a) com aril nitrilas (0011a); tais como 5-bromo-tiofene-2-carbonitrila, na presença da base para obter compostos da fórmula (0013a) depois procedimentos de isolamento padrão. No passo subsequente, exposição de amidina (0013a) para halocetone, tais como 1-bromo-3, 3,3-trifluoroacetone, sob condição básica de temperatura elevada fornecida 1H-imidazol-4-ol da fórmula (0014a) depois procedimentos de isolamento padrão. Conversão de compostos da fórmula (0014a) para compostos da fórmula (0015a) é então efetuado por tratamento os compostos da fórmula (0014a) com um ácido catalisador tais como ácido *p*-toluenosulfônico para refluxo. Em uma reação dupla intermediária paládio, por exemplo, uma reação "Suzuki", compostos da fórmula (0015a) são então reagidos com um reagente boronato ou ácido borônico para obter compostos da fórmula (0016a) depois procedimentos de isolamento padrão.

Exemplo 1

1-(2,5-Dicloro-fenil)-2-[5-(3-metasulfonil-fenil)-tiofene-2-yl]-4-trifluorometil-1H-imidazol

Exemplo 1a

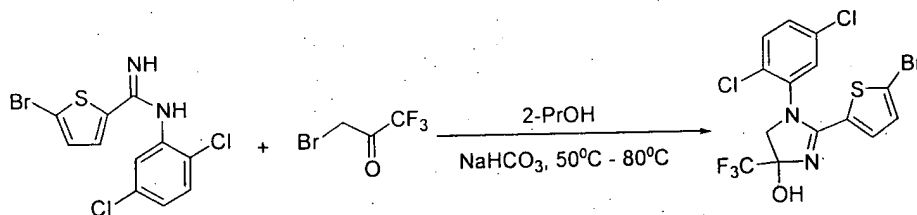
Preparação de 5-Bromo-N-(2,5-Dicloro-fenil)-tiofene-2-carboxamidina



10 Sob atmosfera N_2 , para uma solução de 2,5-Dicloroaniline (341 mg, 2.1 mmol) in 2mL secado THF foi adicionado sódio bis (trimetilsilil) amida (2.1 ml, 1M solução in THF, 2.1 mmol). Depois a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 40 min, a solução de 5-bromo-tiofene-2-carbonitrila (376 mg, 2 mmol) em 2 mL secado THF foi adicionado em forma de gotas. A mistura da reação foi agitada toda noite, e então despejado em 100 mL de água gelada. O laranja precipitado foi coletado por filtração, lavado com a solução de éster e hexana (3/7, v/v), e ar secado para obter um sólido de luz laranja (653 mg, 94% rendimento). 1H -NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ 6.94 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (d, 1H).

Exemplo 1b

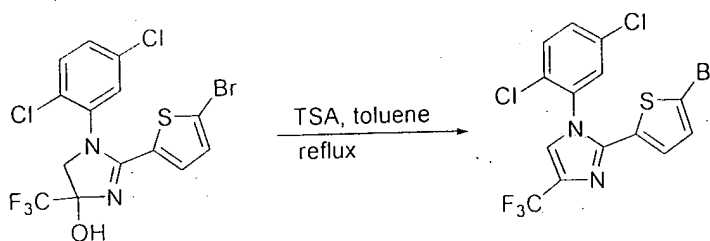
Preparação de 2-(5-Bromo-tiofen-2-yl)-1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ol



15 Para uma suspensão de 5-bromo-N-(2,5-Dicloro-fenil)-tiofene-2-carboxamidine (634 mg, 1,8 mmol) e sódio bicarbonato (227 mg, 2,7 mmol) em 8 mL 2-proponal foi adicionado 3-bromo-1, 1,1-trifluoroacetone (520 mg, 2,7 mmol). A mistura da reação foi aquecida a 50°C por 1,5 h, a 80°C por 4 h. Depois resfriada para temperatura da sala, o residuo foi filtrado e lavado com Diclorometane. O filtrado e lavado foram combinados juntos e concentrados a vácuo para obter um sólido de luz rosa, que foi usada diretamente para o próximo passo (820 mg, 99% rendimento). 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 3,9 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H).

Exemplo 1c

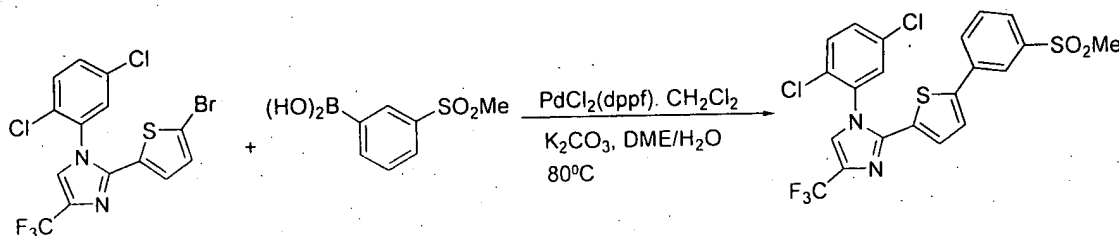
Preparação de 2-(5-Bromo-tiofen-2-yl)-1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol



A mistura de 2-(5-bromo-tiofen-2-yl)-1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ol (822 mg, 1,8 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico monohidrato (172 mg, 0,9 mmol) em 10 mL tolueno foi aquecida a 120°C por 6 h. O solvente foi removido e o resíduo foi redissolvido em Diclorometano, então lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura, secado sob Na₂SO₄, e concentrado *a vácuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica gel (hexana/EtOAc 85/15) para obter um sólido branco livre (512 mg, 64% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,68 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,56 (s, 1H).

Exemplo 1d

Preparação de 1-(2,5-Dicloro-fenil)-2-[5-(3-metilsulfonil-fenil)-tiofen-2-yl]-4-trifluorometil-1H-imidazol



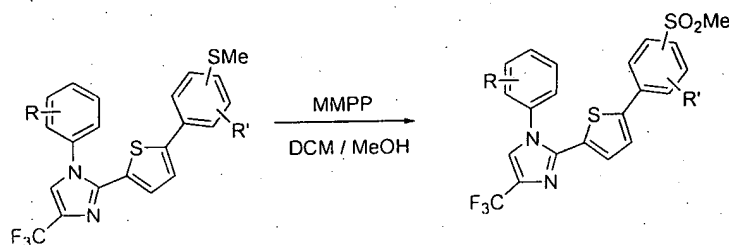
2-(5-Bromo-tiofen-2-yl)-1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol (90 mg, 0,2 mmol), (3-metilsulfonil) ácido de fenilboronic (60 mg, 0,3 mmol), carbonato de pótassio (110 mg, 0,8 mmol), e PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol) foi misturado com 2 mL 9:1 DME/H₂O (v/v), então aquecida at 80°C toda noite. Todo solvente foi removido *a vácuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica gel (Hexana/EtOAc, 6/4) para obter um sólido branco (76 mg, 74% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,10 (t, 1H).

Todos os compostos seguintes foram preparados de maneira similar como descritos no Esquema 1 e medidos massa e espectros NMR. O ácido borônico ou reagentes boronato para dupla, se não comercialmente avaliados, foi feito usando padrões técnicos que são evidentes para um experiente na matéria.

- 1-(2,5-Diclorofenil)-2-[5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-tienil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol; MS (ES): 517,3 [M+H]⁺;
- 5-[5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil]-3-metil-2-(metiltio)piridina; MS (ES): 500,4 [M+H]⁺;
- 5-[5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil]-2-(etiltio)-3-metilpiridina; MS (ES): 514,2 [M+H]⁺;

B66,

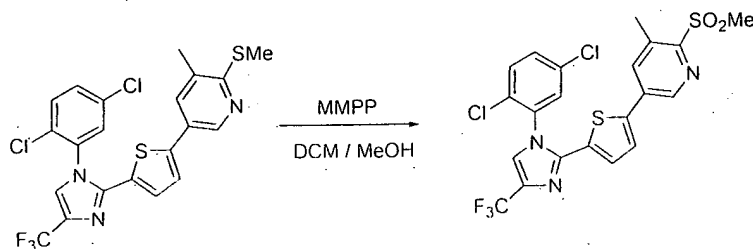
- 4-(5-{5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}piridin-2-yl)morfolina; MS (ES): 525,4, 527,3 [M+H]⁺;
- 1,1-dimetiletil 4-(5-{5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}piridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate; MS (ES): 624,5, 626,3 [M+H]⁺;
- 5 • 1-(2-clorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazol; MS (ES): 483,2 [M+H]⁺;
- 5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-3-metil-2-(metiltio)piridina; MS (ES): 466,2 [M+H]⁺;
- 5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-2-(etiltio)-3-metilpiridina; MS (ES): 480,2 [M+H]⁺;
- 10 • metil (4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-3-metilfenil)acetate; MS (ES): 491,2 [M+H]⁺;
- 3-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}benzenesulfonamide; MS (ES): 484,0 [M+H]⁺;
- 15 • 4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}benzenesulfonamide; MS (ES): 484,1 [M+H]⁺;

Esquema 2

Os materiais de partida foram preparados de maneira similar como no Esquema 1, seguido por transformações tradicionais para fazer os produtos como descritos no Esquema 2.

Exemplo 2

Preparação de 5-{5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-2-(metilsulfonil)-3-metilpiridina



5-{5-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-yl]-tiofen-2-yl}-3-metil-2-metilsulfanil-piridina (80 mg, 0,16 mmol) foi dissolvida em 8 mL da mistura de Diclorometano

e metanol (5:1, V/V). MMPP (magnésio monoperoxifalato hexahidrato, 200 mg, 0,35 mmol, 80% tech.) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, então diluída com dicloremetano, e filtrada. O filtrado foi lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura, secado com Na₂SO₄, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por

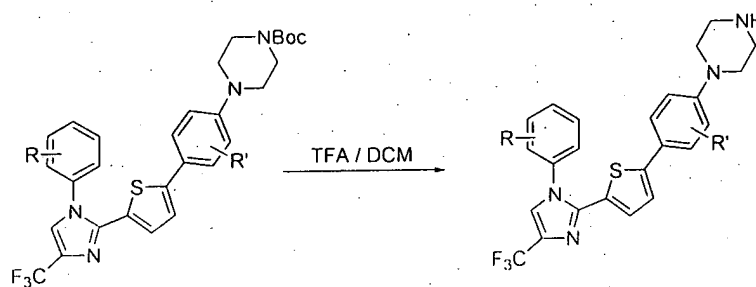
5 cromatografia de coluna com sílica gel (15 → 60% EtOAc/Hexana) para obter um sólido branco (52 mg, 61% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,61 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 6,58 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 8,20 – 8,17 (m, 2H), 8,31 – 8,30 (m, 1H), 8,80 (m, 1H). MS (ES): 532,2, 536,2 [M+H]⁺

Os seguintes compostos foram feitos de maneira similar por oxidação de apropriados sulfetos.

10

- 5-{5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-2-(etilsulfonyl)-3-metilpiridina; MS (ES): 546,2 [M+H]⁺
- 5-{5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonyl)piridina; MS (ES): 532,2 [M+H]⁺
- 15 • 5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonyl)piridina; MS (ES): 498,4 [M+H]⁺
- 5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-yl]-2-tienil}-2-(etilsulfonyl)-3-metilpiridina; MS (ES): 512,2 [M+H]⁺

Esquema 3



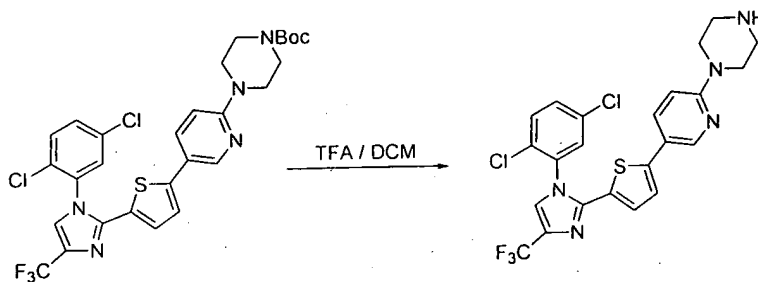
20

Os materiais de partida foram preparados de maneira similar como no Esquema 1, seguido por adicionais transformações para fazer o produto final como descritos no Esquema 3.

Exemplo 3

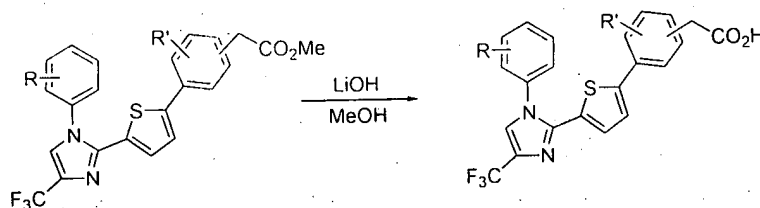
25

1-(5-{5-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-yl]-tiofen-2-yl}-pirdin-2-yl)-piperazine



4-(5-{5-[1-(2,5-Dicloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-yl]-tiofen-2-yl}-piridin-2-yl)-ácido piperazine-1-carboxilic *tert*-butil éster (104 mg, 0,17 mmol) foi misturado com 4 mL 50% ácido trifluorometilacético em dicloreometano, e movimentado à temperatura ambiente por 2 h. Todos solventes foram removidos; o resíduo foi redissolvido em dicloreometano e neutralizado para pH 7 por NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi precipitado da mistura dicloreometano / Hexana, então filtrada e lavado várias vezes com dicloreometano para obter sólido amarelo (50 mg, 57% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3,30 – 2,97 (m, 4H), 3,57 – 3,54 (m, 4H), 6,63 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,78 (d, *J* = 4,0, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,31(s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 4H), 8,37 (m, 1H). MS (ES): 524,3, 526,5, [M+H]⁺

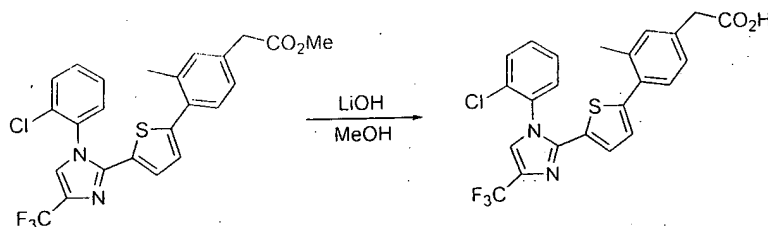
Esquema 4



Os materiais de partida foram preparados de maneira similar como Esquema 1, seguido por adicionais transformações para fazer o produto final como descritos no esquema 4.

Exemplo 4

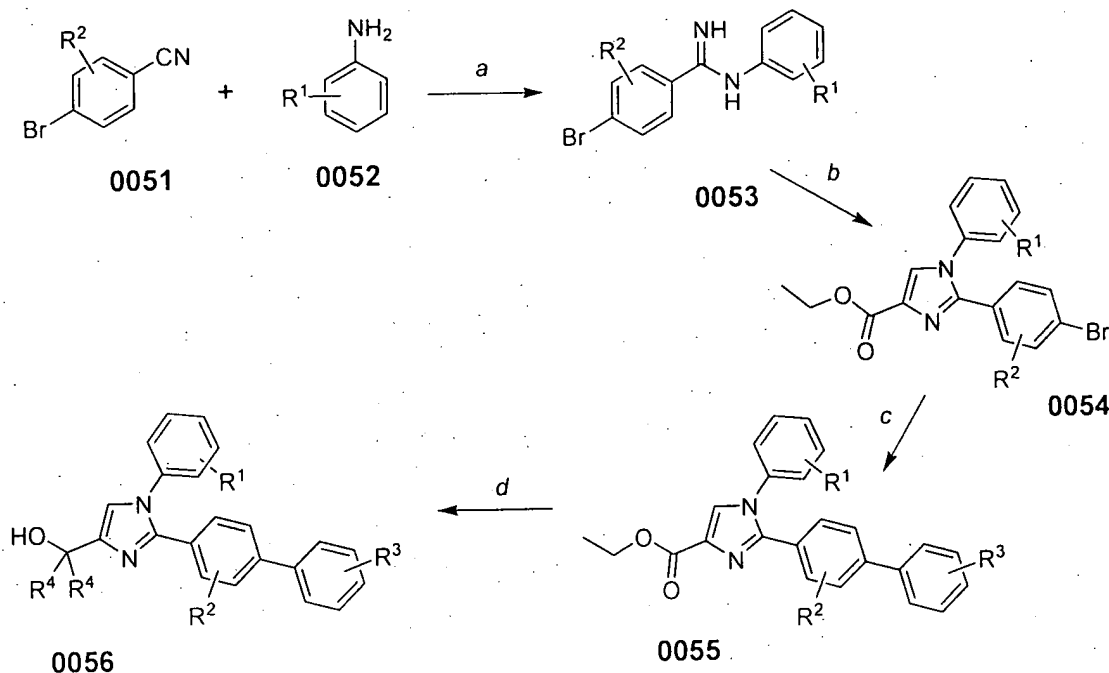
(4-{5-[1-(2-Chloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-yl]-tiofen-2-yl}-3-metil-fenil)-ácido acético



(4-{5-[1-(2-Chloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-yl]-tiofen-2-yl}-3-metil-fenil)-acetic ácido metil éster (123 mg, 0,25 mmol) foi dissolvida na mistura de 6 mL de THF e água (3:1, V/V). Hidróxido monohidrato de lítio (2,3 mg, 0,55 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi neutralizada para pH 7 por 1N HCl,

e então extraída com etil acetato. O combinado orgânico produzido foi lavado com salmoura, secado com Na_2SO_4 , e concentrado a *vácuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna com sílica gel (0 \rightarrow 5% MeOH/DCM) para obter um sólido branco (47 mg, 39% rendimento). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,47 – 7,46 (m, 2H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,64 – 7,62 (m, 1H). MS (ES): 477,1, $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 5



(a) Me_3Al , PhMe , 90°C ; (b) etil bromopiruvato, NaHCO_3 , 2-PrOH, 95°C ; (c) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$, K_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{DME}$, 80°C ; (d) R^4MgBr , THF, 0°C -rt.

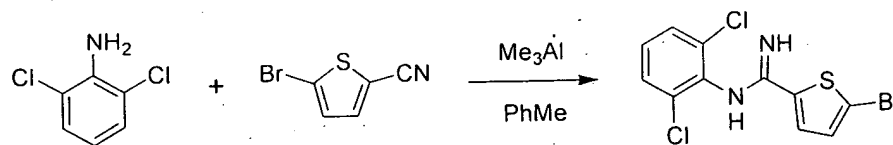
Em geral, compostos da fórmula (0056) podem ser preparados como descrito no Esquema 5. Um anilnitrila (0051) e um arilamina (0052) podem reagir na presença de um ácido Lewis, tais como trimetilalumínio, para obter o correspondente amidina (0053). Heteroanilnitrilas 0051 e/ou heteroarilamines 0052 também podem ser utilizados para a síntese de seus respectivos amidinas 0053. Intermediário 0053 então pode reagir com etil bromopiruvato na presença de uma base fraca, tais como sódio bicarbonato, seguido por desidratação por elevação de temperatura para produzir o correspondente imidazol (0054). Estes intermediários 0054 podem resistir a reações dupla, tais como com um ácido arilboronic sob condições típicas de Suzuki, para fornecer o correspondente 2-biaril-imidazol (0055). 0055 podem reagir com um reagente Grignard, tais como um alcilmagnésio bromide, para fornecer o produto desejado 0056.

Exemplo 5

2-{1-(2,6-Diclorofenil)-2-[5-(3-metasulfonil-fenil)-tiofen-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-propan-2-ol

Exemplo 5a

Preparação de 5-bromo-N-(2,6-Diclorofenil)-tiofene-2-carboxamidine

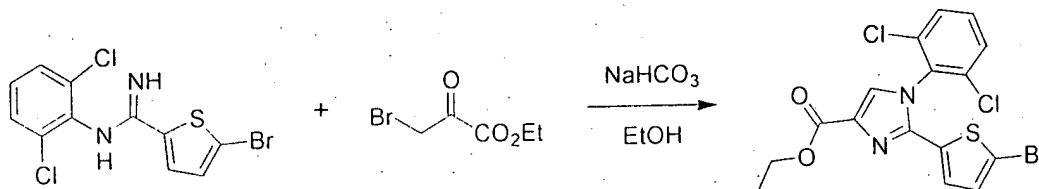


- 5 Para uma solução de 2,6-Dicloroaniline (1,75 g, 10,8 mmol) agitada por tolueno (25 mL, anid) foi adicionado em forma de gotas uma solução de trimetilalumínio 2,0M em tolueno (8,0 mL, 16 mmol). Depois de 90 min a mistura da reação foi enchida com uma solução de 5-bromotiofene-2-carbonitrila (3,00 g, 16 mmol) em tolueno (20 mL, anid) e então aquecida a 90°C. depois de 5 h a mistura da reação foi resfriada para a temperatura ambiente e extinta por adição para a movimentação de massa de sílica (25 g) em 3:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100 mL). Depois de 30 min a mistura resultante foi filtrada e o sólido lavado com MeOH e DCM. O combinado filtrado foi concentrado para fornecer o composto intitulado (3,9 g, quant) como um sólido opaco amarelo, que foi usado no passo seguinte sem purificação. GC-MS(EI): 348, 350, 352.

15

Exemplo 5b

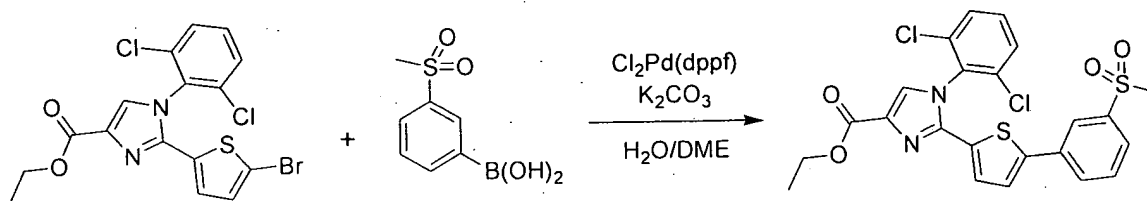
Preparação do 2-(5-Bromo-tiofen-2-yl)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster



- 20 A agitada mistura de 5-bromo-N-(2,6-Diclorofenil)-tiofene-2-carboxamidine (3,9 g, 11 mmol) e sódio bicarbonato (1,85 g, 22 mmol) em isopropanol (55 mL) foi enchida com etil bromopiruvato (2,5 mL, 20 mmol) e então aquecida a 95°C. Depois de 17 h uma mistura da reação foi aquecida para a temperatura ambiente, filtrada e o sólido lavado com EtOAc. O combinado filtrado foi concentrado sob reduzida pressão e purificado por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 15:85 para 65:35) para obter o intitulado composto (3,3 g, 67%) como um
- 25 sólido pegajoso amarelo, que foi usado no passo seguinte sem adicional purificação. $^1\text{H-NMR}$ (DCM-d_2): δ 7,60 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,37 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

Exemplo 5c

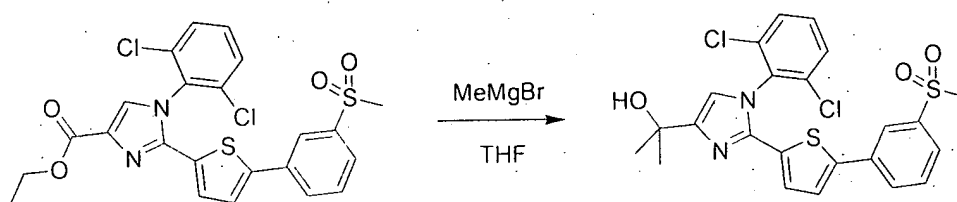
Preparação de 1-(2,6-Diclorofenil)-2-[5-(3-metasulfonil-fenil)-tiofen-2-yl]-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster



- 5 A mistura de 2-(5-bromotiofen-2-yl)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster (335 mg, 0,75 mmol), 3-metasulfonil-fenilboronic ácido (180 mg, 0,90 mmol), K_2CO_3 (0,32 g, 2,3 mmol), $Cl_2Pd(dppf)$ -DCM (30 mg, 5 mol%) e H_2O (0,4 mL) in DME (4 mL) foi pulverizado com argônio por 5 min e então aquecida a $80^\circ C$ em um frasco selado. Depois de 2 h a mistura da reação foi resfriada para a temperatura ambiente, filtrada (Celite™) e o
- 10 agente de filtro lavado com EtOAc. Os filtrados combinados foram concentrados sob reduzida pressão e purificados por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 30:70 to 80:20) para obter o intitulado composto (313 mg, 80%) como um sólido opaco amarelo, que foi usado no passo seguinte sem adicional purificação. 1H -NMR (DCM- d_2): δ 8,08 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,40 (t,
- 15 3H).

Exemplo 5d

Preparação de 2-[1-(2,6-Diclorofenil)-2-[5-(3-metasulfonil-fenil)-tiofen-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol



- 20 Para uma solução agitada de 1-(2,6-Diclorofenil)-2-[5-(3-metasulfonil-fenil)-tiofen-2-yl]-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster (300 mg, 0,58 mmol) in THF (3 mL) a $0^\circ C$ foi adicionado uma solução 3,0M de metilmagnésio bromide em Et_2O (0,80 mL, 2,4 mmol). Depois de a adição ser completada, o frasco foi removido do banho de água gelada e aquecido para a temperatura ambiente. Em 40 min a reação da mistura foi extinta por adição
- 25 de NH_4Cl , extraída com EtOAc, secado (Na_2SO_4), concentrado e purificado por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 40:60 to 90:10) para obter o intitulado composto (0,17 g, 59%) como um sólido branco 1H -NMR (DCM- d_2): δ 8,07 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,46-7,60 (m,

4H), 7,21 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,68 (br s, 1H), 1,61 (s, 6H); MS(ES): 507, 509 [M+H]⁺.

Em uma maneira similar, os seguintes imidazóis foram preparados de apropriados reagentes. Opcionalmente, a ordem do acoplamento cruzado de Suzuki e a adição de

5 reagente Grignard foi trocada.

- 2-(1-(2,6-Diclorofenil)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 521, 523 [M+H]⁺
- 2-(1-(2,6-Diclorofenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
- 10 • 2-(1-(2,6-Diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 529, 531 [M+H]⁺
- 2-(1-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol; MS(ES): 503 [M+H]⁺
- 2-(2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropyl-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol; MS(ES): 517 [M+H]⁺
- 15 • 2-(1-(2-isopropilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 489 [M+H]⁺
- 2-(2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 503 [M+H]⁺
- 20 • 2-(1-(2,6-Diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 501, 503 [M+H]⁺
- 2-(1-(2,6-Diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
- 2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 535, 537 [M+H]⁺
- 25 • 2-(2-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 549, 551 [M+H]⁺

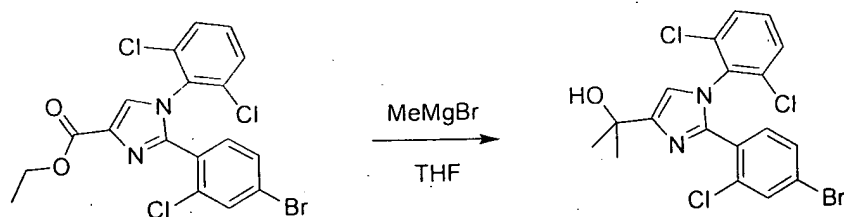
Exemplo 6

2-[5-cloro-2-(3-cloro-3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol

30

Exemplo 6a

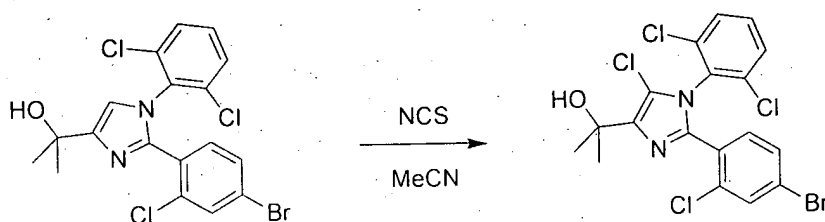
Preparação de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol



5 Para uma solução 3.0 M de MeMgBr em Et₂O (7,0 mL, 21,0 mmol) a 0°C é adicionada lentamente uma solução de 2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster (2,80 g, 5,90 mmol) em THF (30 mL, anhid). depois que a adição foi completada, o frasco foi removido do banho de água gelada e aquecida para a temperatura ambiente. Em 50 min, a mistura da reação foi extinta por adição de NH₄Cl, extraída com EtOAc, secada com (Na₂SO₄), concentrada e purificada por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 15:85 to 55:45) para obter o intitulado composto (2,1 g, 77%) como um sólido branco ¹H-NMR (DCM-d₂): δ 7,58 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,61 (s, 6H).

Exemplo 6b

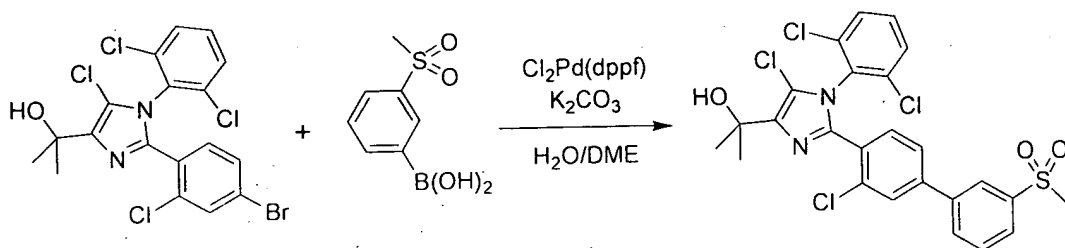
Preparação de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-5-cloro-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol



15 A suspensão de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol (230 mg, 0,50 mmol) em MeCN (4 mL, anhid) foi enchida com N-clorosuccinimide (70 mg, 0,52 mg) e então aquecida a 70C. Depois de 22 h a mistura da reação foi enchida com adicional N-clorosuccinimide (67 mg, 0,50 mmol) e aquecida a 85C. Depois de 40 h (tempo total de reação) a mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada e purificada por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 0:100 to 30:70) para obter o intitulado composto (0,19 g, 77%) como um sólido branco. ¹H-NMR (DCM-d₂): δ 7,61 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,33 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

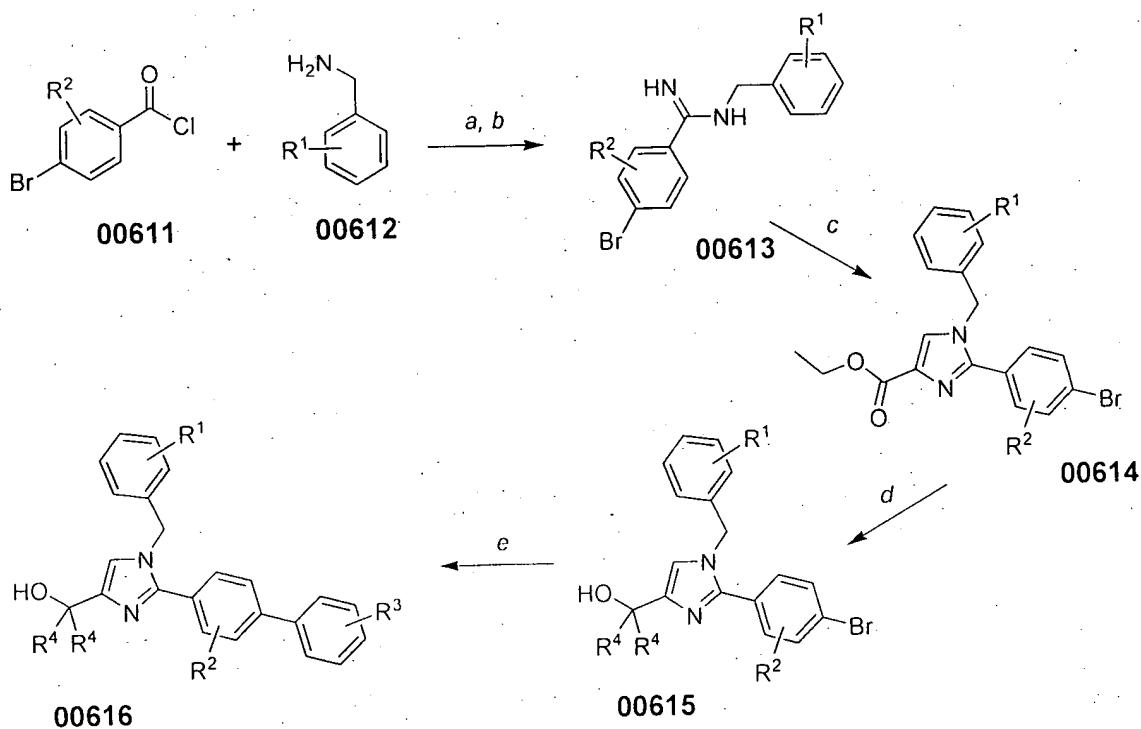
Exemplo 6c

25 Preparação de 2-[5-cloro-2-(3-cloro-3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol



- 5 A mistura de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-5-cloro-1-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol (184 mg, 0,37 mmol), 3-metasulfonil-ácido fenilborônico (90 mg, 0,45 mmol), K_2CO_3 (0,15 g, 1,1 mmol), $Cl_2Pd(dppf) \cdot DCM$ (15 mg, 5 mol%) e H_2O (0,2 mL) in DME (2 mL) foi pulverizada com argônio por 5 min e então aquecida a $60^\circ C$ com um frasco selado. Depois de 70 min mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada (Celite™) e o agente de filtro lavado com EtOAc. Os filtrados combinados foram concentrados sob reduzida pressão e purificado por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 20:80 to 60:40) para obter o intitulado composto (165 mg, 78%) como um sólido branco. ^1H-NMR ($DCM-d_2$): δ 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,33-7,47 (m, 5H), 3,42 (br s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,68 (s, 6H); MS(ES): 591, 593, 595 $[M+Na]^+$.
- 10

Esquema 6



- (a) Et_3N , THF; (b) $SOCl_2$, $90^\circ C$; concentrado e acrescentado para $NH_3/MeOH$; (c) etil bromopiruvato, $NaHCO_3$, EtOH, μW $175^\circ C$; (d) R^4MgBr , THF, $0^\circ C$ -rt; (e) $ArB(OH)_2$, $Cl_2Pd(dppf)$, K_2CO_3 , H_2O/DME , μW $120^\circ C$.
- 15

Em geral, compostos da fórmula **00616** podem ser preparados como mostrado no Esquema 6. Primeiro, um amido pode ser gerado da reação de um benzoil clorido (**00611**) e

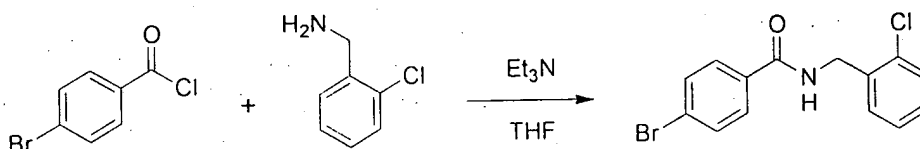
- 5 a benzilamine (**00612**) sob condições básicas. O resultante amido pode ser tratado com tionil clorido até temperatura elevada, para obter um imidoil clorido, que pode ser convertido diretamente para seus correspondentes amidina (**00613**), por meio da adição de uma solução de amônia. Amidina **00613** e etil bromopiruvato podem reagir sob condições básicas até temperatura elevada, para render o correspondente imidazol (**00614**). Este intermediário éster **00614** pode reagir com um reagente Grignard, tais como um alcilmagnésio bromide, para fornecer o respectivo carbinol (**00615**). O último intermediário **00615** pode resistir a reação de acoplamento cruzado, tais como uma reação de Suzuki-Miyaura com ácido borônico (éster), para produzir o alvo imidazol **00616**.

Exemplo 7

2-[1-(2-clorobenzil)-2-(3'-metasulfonyl-bifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol

Exemplo 7a

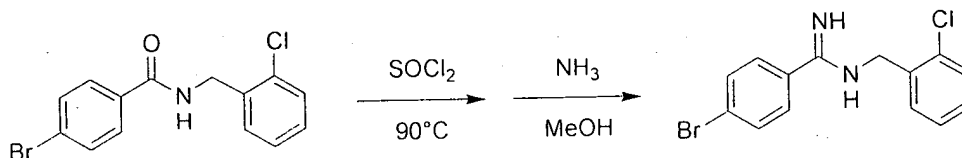
Preparação de 4-bromo-N-(2-clorobenzil)-benzamide



- 15 Para uma solução agitada de 2-clorobenzilamine (2,42 mL, 20 mmol) em THF (80 mL, anhid) a 0°C adicionada uma solução de 4-bromobenzoyl clorido (4,39 g, 20 mmol) em THF (20 mL, anhid.) e então trietilamine (2,93 mL, 21 mmol). Depois de 12 h, a mistura resultante foi filtrada e os sólidos lavados com EtOAc. Os combinados filtrados foram diluídos com EtOAc (100 mL), lavados com 1N HCl, NaHCO₃ e salmoura, então secado (anid Na₂SO₄) e concentrado para fornecer o intitulado composto (6,36 g, 98%) como um sólido branco, que foi usado no próximo passo sem purificação. GC-MS(EI): 322, 324.

Exemplo 7b

Preparação de 4-bromo-N-(2-clorobenzil)-benzamidine



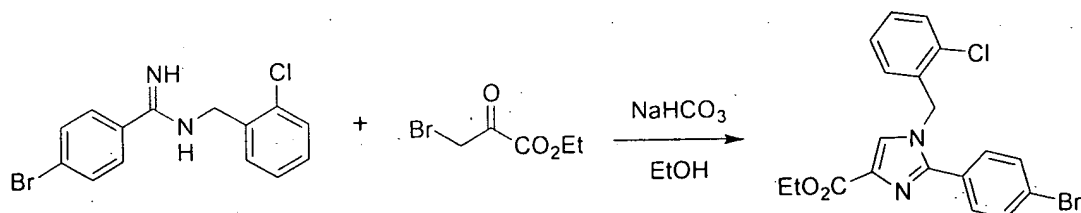
- 25 A mistura de 4-bromo-N-(2-clorobenzil)-benzamida (1,62 g, 5,0 mmol) e tionil clorido (0,73 mL, 10 mmol) foi aquecida a 90°C. Depois de 150 min a mistura da reação foi resfriada e concentrada sob reduzida pressão. O residuo resultante foi diluído com tolueno (10 mL, anhid) e concentrado para obter o correspondente imidoil clorido [conversão confirmada por NMR] como um sólido opaco amarelo. Para uma agitada solução 2M de NH₃ em MeOH (8
- 30 mL, 16 mmol) foi adicionada este intermediário em pequenas porções. Depois de 12 h, a

mistura da reação foi adicionada para NaHCO_3 e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). O combinado extraído foi lavado com salmoura, secado com (Na_2SO_4) e concentrado sob reduzida pressão para fornecer o intitulado composto (1,5 g, 93%), que foi usado no passo seguinte sem purificação. GC-MS(EI): 321, 323.

5

Exemplo 7c

Preparação de 2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster



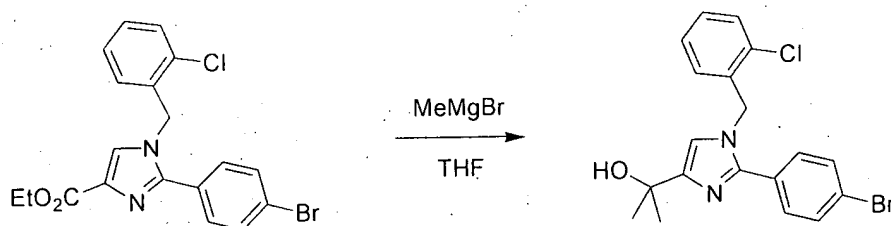
10

A mistura de 4-bromo-N-(2-clorobenzil)-benzamidina (1,4 g, 4,3 mmol), sódio bicarbonato (0,72 g, 8,6 mmol) e etil bromopiruvato (0,98 mL, 7,8 mmol) em EtOH (14 mL) foi aquecida em uma unidade de microonda (Biotage Initiator™) a 175°C por 12 min. A mistura resultante foi decantada e os sólidos lavados com EtOAc. Os combinados filtrados foram concentrados e purificados por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 0:100 para 40:60) para obter o intitulado composto (0,24 g, 13%) como um resíduo opaco pardo. $^1\text{H-NMR}$ (DCM-d_2): δ 7,58-7,62 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,32 (q, 2H), 1,35 (t, 3H); MS(ES): 419, 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Exemplo 7d

Preparação de 2-[2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobenzil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol



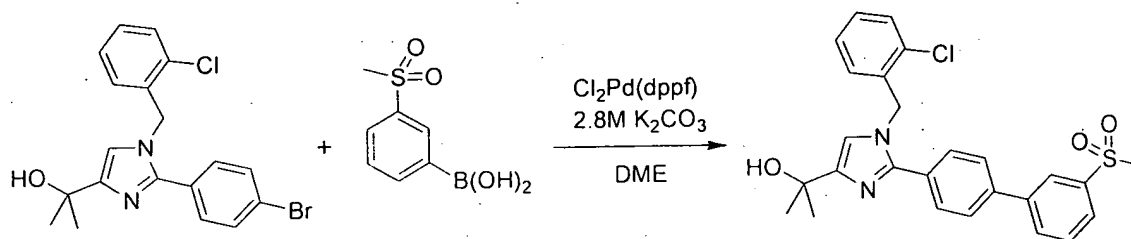
20

Para uma solução 3,0 M de MeMgBr em Et_2O (1,0 mL, 3,0 mmol) a 0°C é adicionado lentamente uma solução de 2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobenzil)-1H-imidazol-4-ácido carboxilic etil éster (235 mg, 0,56 mmol) em THF (3 mL, anhid). Depois que a adição foi completada, o frasco foi removido do banho de água gelada e aquecido para a temperatura ambiente. Em 40 min, mistura da reação foi extinta por adição de NH_4Cl , extraída com EtOAc, (MgSO_4) secada, concentrada e purificada por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 20:80 to 60:40) para obter o intitulado composto (135 mg, 59%) como um sólido âmbar opaco $^1\text{H-NMR}$ (DCM-d_2): δ 7,54 (d, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,86 (br s, 1H), 1,54 (s, 6H); MS(ES): 405, 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Exemplo 7e

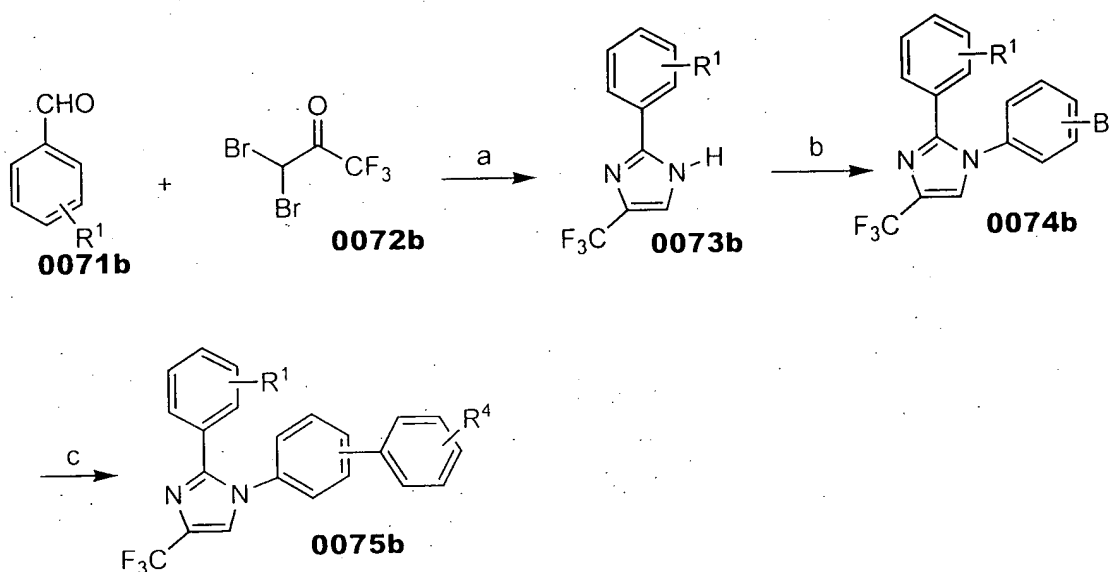
Preparação de 2-[1-(2-clorobenzil)-2-(3'-metasulfonil-bifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol



- 5 A mistura de 2-[2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobenzil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol (130 mg, 0,32 mmol), ácido 3-metasulfonil-fenilboronic (80 mg, 0,40 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\text{-DCM}$ (13 mg, 5 mol%) e 2,8M solução aquosa de K_2CO_3 (0,35 mL, 0,98 mmol) em DME (2 mL) foi aquecida em uma unidade de microonda (Biotage Initiator™) a 120°C por 4 min. A mistura da reação foi concentrada e purificada por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 45:55 para
- 10 90:10) para obter o intitulado composto (118 mg, 77%) como um sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ (DCM-d_2): δ 8,08 (m, 1H), 7,84 (dd, 2H), 7,55-7,64 (m, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 (br s, 1H), 1,49 (s, 6H); MS(ES): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 Em uma maneira similar, 2-[1-(2,3-Diclorobenzil)-2-(3'-metasulfonil-bifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol foram preparados por recolocação de 2-clorobenzilamine com 2,3-Diclorobenzilamine. MS(ES): 515, 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 7



- 20 Reação e condições: (a) NaOAc , NH_4OH , MeOH ; (b) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $[\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$, DCM ; (c) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C.

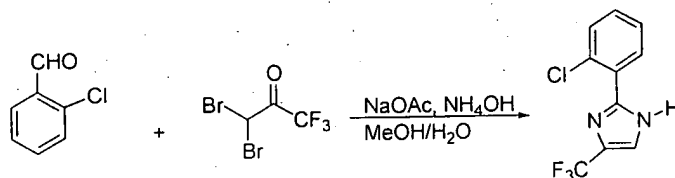
Em geral, compostos da fórmula (0075b) são preparados pela primeira reação 3,3-dihalocetone tais como 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoroacetone com sódio acetil aquoso para gerar uma glicoxal que reage *in situ* com aldeído da fórmula (0071b) e amônia para produzir um imidazol da fórmula (0073b). Conversão de compostos da fórmula (0073b) para compostos da fórmula (0074b) é então efetuada por meio de N-arilação, tais como uma reação Buchwald ou Cu(II) acoplada catalisação com reagente ácido borônico. Em uma reação acoplada mediada por paládio, por exemplo, uma reação de Suzuki, compostos da fórmula (0074b) são então reagidos com um boronato ou ácido borônico para obter compostos da fórmula (0075b) e depois procedimentos padrão de isolamento.

Exemplo 8

2-(2-Chloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-yl)-4-trifluorometil-1H-imidazol

Exemplo 8a

Preparação de 2-(2-Chloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol

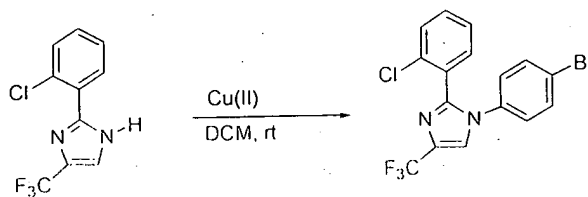


15

3,3-Dibromo-1,1,1-trifluoroacetone (6,75 g, 25 mmol) foi adicionado para uma solução de NaOAc (4,11 g, 50 mmol) em água 15 mL, e a mistura foi aquecida a 100°C por 60 min. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, 2-clorobenzaldeído (2,8 g, 20 mmol) dissolvida em MeOH (45 mL) que foi adicionado, seguido por conc. NH₄OH (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda noite. Depois o metanol foi removido por evaporação, e água foi adicionada. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com água, e secado sob vácuo para obter um sólido de luz amarela (4,7 g, 76%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,37 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,33 (dd, 1H).

Exemplo 8b

Preparação de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol



25

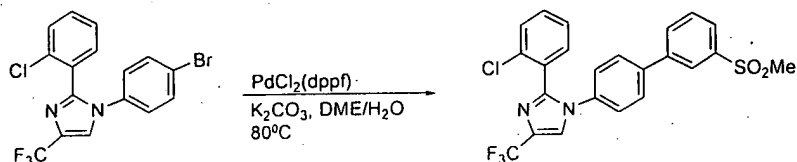
2-(2-Chloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol (370 mg, 1,5 mmol), ácido 4-bromo-fenilboronic (600 mg, 3 mmol), e [Cu(OH)-TMEDA]₂Cl₂ (140 mg, 0,3 mmol) foi misturado com 6 mL dicloreometano secado, e agitados à temperatura ambiente sob atmosfera de dióxigênio

por 2 dias. A mistura da reação foi diluída com dicloreto de metano e filtrado através de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexana/EtOAc 8/2) para obter um sólido (151 mg, 25% rendimento). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,02 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H).

5

Exemplo 8c

Preparação de 2-(2-Chloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-yl)-4-trifluorometil-1H-imidazol



10

1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol (100 mg, 0,25 mmol), ácido (3-metilsulfonil)fenilboronic (100 mg, 0,5 mmol), potássio carbonato (155 mg, 1,13 mmol), e $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,025 mmol) foi misturado com 3 mL 9:1 DME/ H_2O (v/v), então aquecida a 80°C toda noite. Todo solvente foi removido *a vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (Hexana/EtOAc, 6/4), então por fase reversa HPLC (30% acetonitrila em água) para obter um sólido branco (55 mg, 46% rendimento). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3,10 (s, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,62 (m, 5H), 7,84 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,12 (t, 1H).

15

De maneira similar, todos os seguintes compostos foram preparados usando apropriados aldeídos e reagente de ácido borônico.

- 2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol; MS(ES): 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
- 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS(ES): 478,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
- 1-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol; MS(ES): 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
- 1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol; MS(ES): 511,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
- 4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS(ES): 512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

25

Os seguintes compostos foram preparados de maneira similar como descritos no Esquema 7, exceto Cu (II) reação cruzada catalisada para fazer compostos da fórmula

30

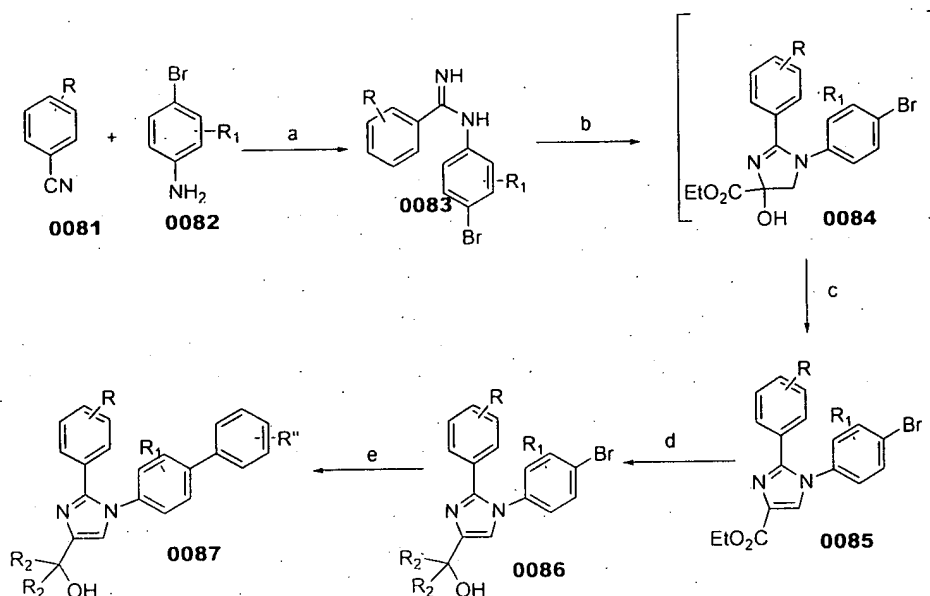
(0074b) que foi substituído por base, como sódio hidreto, reação catalisada de substituição com aril bromide produzindo apropriados grupos de partida, tais como 2,5-dibromopiridina.

- 5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridina; MS(ES): 512,3 [M+H]⁺;

5

- 2-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-5-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridina; MS(ES): 478,0 [M+H]⁺;

Esquema 8



(a) Processo A: Me_3Al , Tolueno, 0°C - 80°C ; Processo B: NaHMDS , THF; 0°C - rt; (b) etil bromopiruvato, NaHCO_3 , 2-PrOH, 80°C ; (c) NaHCO_3 / 2-PrOH ou HOAc /2-PrOH, refluxo; (d) R_2MgBr , THF, 0°C - rt; (e) ArB(OH)_2 , K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DME/ H_2O , 80°C .

10

Em geral, compostos da fórmula (0087) são preparados pela primeira reação anilina da fórmula (0082) com aril nitrilas (0081), na presença de outros ácido Lewis (Processo A) ou base (Processo B), para obter compostos da fórmula (0083) e depois procedimentos padrão de isolamento. Em um subsequente passo, exposição de amidina (0083) para haloéster, tais como etil α -bromopiruvate, sob condição básica a elevação da temperatura fornece intermediário 1H-imidazol-4-ol da fórmula (0084), que pode ser convertido para compostos da fórmula (0085) *in situ*, ou por meio do ácido catalisador de desidratação. Compostos da fórmula (0085) são então submetidos para transformação de funcionalidade, tais como de éster para carbinol. Em uma reação acoplada mediada por paládio, por exemplo Reações Suzuki, compostos da fórmula (0086) são então reagidos com um reagente diboronato ou ácido borônico para obter compostos da fórmula (0087) e depois procedimentos padrões de isolamento.

15

20

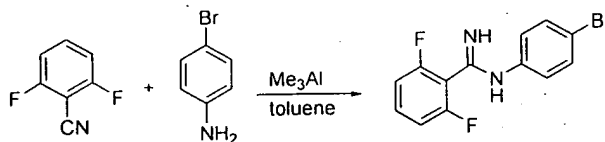
Exemplo 9

2-[2-(2,6-Difluoro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol

Exemplo 9a

(Processo A)

Preparação de N-(4-bromofenil)-2,6-difluorobenzimidamide



5

N-(4-Bromo-fenil)-2,6-difluoro-benzimidine: 4-bromoaniline (1,72 g, 10 mmol) foi colocado no reator de três bocas, e o reator foi lavado com jato de argônio por 20min, 50 mL de anidro tolueno foi adicionado. Depois resfriada para 0°C, trimetilalúminio (7,5 mL, 2.0M solução em tolueno, 15 mmol) foi adicionado lentamente para tornar a temperatura interna abaixo de 18 °C. Depois da adição, a mistura da reação foi aquecida à temperatura ambiente então agitada por mais 2 h. A solução de 2, 6-difluorobenzonitrile (2,78 g, 20 mmol) em 50 mL anidro tolueno foi adicionada e a mistura da reação foi aquecida para 80 °C. Depois de 18 h, a mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e despejada sob uma massa de sílica gel em CHCl₃/MeOH (4/1, V/V). Depois de ser misturada por 20 min, a

10 mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com uma mistura de CHCl₃/MeOH (4/1, V/V). os combinados filtrados foram concentrados *a vácuo*, e o resultante sólido foi agitado com uma solução de Hexana/Ether (3/1, V/V). O intermediário foi filtrado e lavado com adicional Hexana/Ether (3/1, V/V) para obter um sólido branco (2,4 g, 79% rendimento), que foi usado

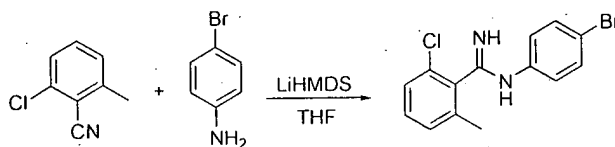
15 diretamente para o próximo passo sem mais purificação.

15

Exemplo 9aa

(Processo B)

Preparação de N-(4-bromofenil)-2-cloro-6-metilbenzimidamide



25

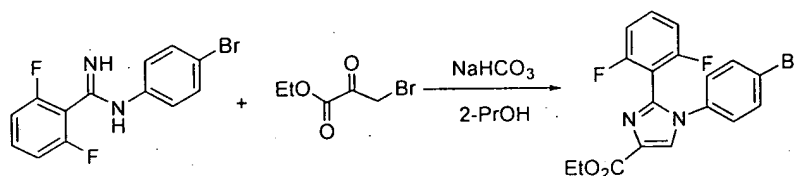
N-(4-Bromo-fenil)-2-cloro-6-metil-benzimidine: Sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente para uma solução de lítio bis(trimetilsilil)amida (9,7 mL, 1,0 M solução em THF, 9,7 mmol) foi adicionado a solução de 4-bromoaniline (1,67 g, 9,7 mmol) em 10 mL anidro THF. Depois a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 40 min, uma solução de 2-cloro-6-metilbezonitrila (1,55 mg, 10,2 mmol) em 10 mL anidro THF foi adicionado. A Mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por toda noite, e então despejado em 300 mL de

30 água gelada. O laranja precipitado foi coletado por filtração, lavado com hexana e ar secado

para obter um sólido de luz laranja (2,19 g, 66% rendimento), que foi usada diretamente para o passo seguinte sem mais purificação.

Exemplo 9b

Preparação de etil 1-(4-bromofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato



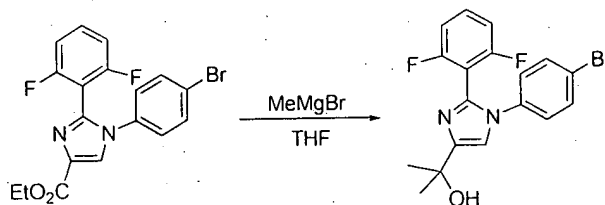
5

Para uma mistura de N-(4-Bromo-fenil)-2,6-difluorobenzamidine (2,4 g, 7,7 mmol) e sódio bicarbonato (1,3 g, 15,4 mmol) em 40 mL 2-propanol foi adicionado etil α -bromopiruvato (3,34 g, 15,4 mmol, 90% tech). A mistura foi aquecida a 80 – 85 °C durante toda noite. Depois resfriada para a temperatura ambiente, o solvente foi removido e o resíduo foi redissolvido em diclorometano. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (30 → 50% EtOAc/Hexana) para obter um sólido amarelo (1,82 g, 58% rendimento).

10

Exemplo 9c

Preparação de 2-(1-(4-bromofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol



15

Metilmagnésio bromide (11,2 ml, 15,7 mmol, 1,4M em tolueno/THF 75:25) foi colocado dentro do frasco de três bocas. Sob nitrogênio a 0 °C ele foi adicionado a uma solução de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2,6-difluoro-fenil)- ácido 1H-imidazol-4-carboxílico etil éster em 5 mL THF. Depois da adição, foi removida do banho de gelo e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. A reação foi extinta com saturado clorido de amônia. Duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída três vezes com etil acétil. A camada de combinado orgânico produzido foi lavada com salmoura, secada sob Na₂SO₄, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (30 → 50% EtOAc/Hexana) para obter um sólido branco (0,9 g, 51% rendimento).

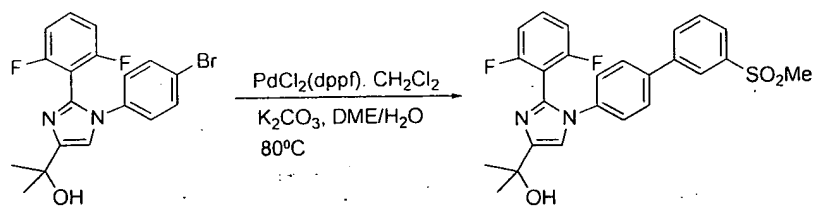
20

25

Exemplo 9d

Preparação de 2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol

2-ol



2-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol (250 mg, 0,64 mmol), (3-metilsulfonilfenil) ácido borônico (254 mg, 1,27 mmol), e potássio carbonato (398 mg, 2,88 mmol) foi colocado dentro de um frasco 6 mL da mistura de DME (1,2-dimethoxyethane) e água (9:1, V/V) foi adicionada. O frasco foi lavado com jato de argônio por 15 min, e então catalisador Pd (Dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) Dicloremetano, 52 mg, 0.064 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida para 80 °C durante toda noite. Depois resfriada à temperatura ambiente, todo solvente foi removido. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (45 → 99% EtOAc/Hexana) para obter um sólido branco (230 mg, 77% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,70 (s, 6H), 2,71 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,59 – 7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 1H, J=7.8), 7,86 – 7,83 (M, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 8,12 (t, 1H, J=1.7). MS (ES): 491,4 [M+Na]⁺

De maneira similar, todos os compostos seguintes foram feitos usando ou Processo A (Exemplo 9a) ou Processo B (Exemplo 9aa) para preparar amidinas. A ordem dos dois últimos passos de adição de Grignard e acoplado Suzuki foram trocados em alguns casos. Os reagentes ácido borônico ou boronato para acoplado Suzuki, se não estão comercialmente disponíveis, foi feito usando padrões de técnicas que são evidentes para um experiente na matéria.

- etil 1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-yl]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxylate; MS(ES): 515,3 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-yl]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol; MS(ES): 501,4 [M+H]⁺, 523,3[M+Na]⁺;
- 5-{3-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-2-{4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-yl}piridina; MS(ES): 540,3 [M+H]⁺;
- 1-[3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-yl]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol; MS(ES): 539,3 [M+H]⁺;
- N-(4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-yl]bifenil-3-yl)metanesulfonamide; MS(ES): 526,5 [M+H]⁺;
- etil 1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxylate; MS(ES): 447,3

[M+H]⁺;

- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol;
 - 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
- MS(ES): 467,4 [M+H]⁺;

- 5
- 2-{2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
- MS(ES): 451,1 [M+H]⁺;
- 1-{2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone; MS(ES): 457,1 [M+Na]⁺;

- 2-{2-(4-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
- MS(ES): 451,3 [M+H]⁺;

- 2-{2-(2-chloro-6-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 481,1 [M+H]⁺;

- 2-{1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 501,5 [M+H]⁺;

- 15
- 2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 515,5 [M+H]⁺;

- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 501,4 [M+H]⁺;

- 2-{1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 501,4 [M+H]⁺;

- 20
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 491,4 [M+Na]⁺;

- 2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;

- 25
- 2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;

- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 481,3 [M+H]⁺;

- 2-{2-(2-chloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 485,3 [M+H]⁺;

- 30
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 483,4 [M+H]⁺;

- 2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-

il)propan-2-ol; MS(ES): 502,5 [M+H]⁺;

- 2-(1-{6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-

il)propan-2-ol; MS(ES): 502,3 [M+H]⁺;

- 2-{2-(2,6-Diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

5 MS(ES): 523,3 [M+Na]⁺;

- 2-{2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 541,3 [M+Na]⁺;

- 2-{2-(2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 447,0 [M+H]⁺;

10

- 2-(1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-{2-[(trifluorometil)oxy]fenil}-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 517,3 [M+H]⁺, 539,3 [M+Na]⁺;

- 2-{2-[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 516,3 [M+Na]⁺;

- 2-{2-(2,6-Diclorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 515,2 [M+H]⁺;

15

- 2-{2-(2-chloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 499,5 [M+H]⁺, 521,3 [M+Na]⁺;

- 2-{2-(2,6-Diclorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 531,1, 533,3 [M+H]⁺;

20

- 2-{2-(2-chloro-6-fluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 515,7, 517,3 [M+H]⁺;

- 2-(2-(3-chloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 621,5 [M+H]⁺

- 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 453 [M+H]⁺.

25

- 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 453 [M+H]⁺.

- 2-{1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(3-tienil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 453 [M+H]⁺.

30

- 2-{1-[3-chloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-chloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 535 [M+H]⁺.

- 2-{1-[3-chloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 537 [M+H]⁺.

- 2-{1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-2-isoquinolin-5-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 512 [M+H]⁺.
- 2-{2-isoquinolin-5-il-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 498 [M+H]⁺.
- 5 • 2-{2-(1,5-dimetil-1H-pyrrol-2-il)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 464 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-tienil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-isoquinolin-1-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 10 • 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-isoquinolin-1-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 518 [M+H]⁺.
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 513 [M+H]⁺.
- 15 • 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 499 [M+H]⁺.
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺.
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺.
- 20 • 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-naphthalen-1-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 25 • 2-{1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺.
- 30 • 2-{1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺.

507,
1

- 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-naphthalen-1-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 517 [M+H]⁺.
 - 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺.
- 5
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 549 [M+H]⁺.
 - 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺.
 - 2-{1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 533 [M+H]⁺.
 - 2-{1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 519 [M+H]⁺.
 - 2-{1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 533 [M+H]⁺.
- 10
- 15
- 2-{1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 519 [M+H]⁺.
 - 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 499,3 [M+H]⁺.
 - 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 513,3 [M+H]⁺.
 - 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 515,3, 517,3 [M+H]⁺.
 - 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 529,3, 531,3 [M+H]⁺.
- 20
- 25
- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 549,3, 551,3, 553,3 [M+H]⁺.
 - 2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 565,0, 567,0, 569,2 [M+H]⁺.
 - 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 515,2, 517,3 [M+H]⁺.
- 30
- 2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 545,3, 547,3 [M+H]⁺.

- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 529,2, 531,2 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 549,3, 551,3 [M+H]⁺, 571,2, 573,2 [M+Na]⁺
- 5 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 509,3, 511,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 495,4, 497,4 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 495,4 [M+H]⁺
- 10 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 511,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 519,3, 521,3 [M+H]⁺
- 15 • 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 529,3, 531,3 [M+H]⁺, 551,3, 553,3 [M+Na]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 535,3, 537,3, 539,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 537,0 [M+Na]⁺
- 20 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 525,5 [M+H]⁺, 547,3 [M+Na]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 529,3, 531,3 [M+H]⁺
- 25 • etil 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilate; MS (ES): 549,0, 551,0, 553,0 [M+H]⁺
- 2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',3'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 30 • 2-(1-{4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;

- 2-{1-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 441 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-(2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 2-{1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 2-{1-(4-pirimidin-5-ilfenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 425 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-[4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2'-cloro-6'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 489 [M+H]⁺;
- 2-{1-[5'-cloro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺;
- 30 • 2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;

- 2-{1-[2'-(metilthio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 469 [M+H]⁺;
 - 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilic ácido; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 5
- 2-{1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
 - 2-(1-{4-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 454 [M+H]⁺;
 - 2-(1-{4-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 429 [M+H]⁺;
- 10
- 2-{1-(3'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 15
- etil 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilate; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(4-{2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il}fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 482 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3'-cloro-4'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺;
- 20
- 2-{1-[2'-fluoro-3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
 - 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 25
- 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
 - 2-(1-{4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 30
- 2-{1-(4'-propylbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;

- 2-{1-[4'-(etil oxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 2-(1-{2'-[(1-metiletil)oksi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
- 5 • 2-(1-{3'-cloro-4'-[(1-metiletil)oksi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 462 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(metiltio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 469 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(etil oxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-[4'-etil bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 451 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2',4'-difluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3',4'-Diclorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-naftalen-2-ilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 473 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{1-[3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-ol; MS (ES): 439 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 30 • 1-[5-(4-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]etanone; MS (ES): 471 [M+H]⁺;

592
1

- 2-{1-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 475 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[5'-metil-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(butiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
- 2-{1-[5'-cloro-2'-(etil oxo)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-(2',3',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(etil tio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 483 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 479 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-(4-metilnaftalen-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-(2',4'-Diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 483 [M+H]⁺;
- 2-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(2',4',5'-trimetilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- 25 • 4-fluoro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 30

- 2-{1-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-(2'-cloro-6'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 475 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3',5'-difluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 489 [M+H]⁺;
- 10 • 2-(1-{4-[2-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 454 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2'-etil bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 451 [M+H]⁺;
- 15 • 2-(1-{2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-[3'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 451 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{1-[2'-(etil oxil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- metil (2E)-3-(4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-4-il}prop-2-enoate; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- 30 • N-etil -4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 494 [M+H]⁺;

- 2-{1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- N-butyl-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 558 [M+H]⁺;
- 5 • N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-6-metilbifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 572 [M+H]⁺;
- 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-metilbifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 516 [M+H]⁺;
- N-etil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 530 [M+H]⁺;
- N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 558 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-amino-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 506 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-[3'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 3-cloro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilic ácido; MS (ES): 501 [M+H]⁺;
- 20 • 2-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-{3'-[(trifluorometil)thio]bifenil-4-il}-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 523 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 572 [M+H]⁺;
- 25 • 2-(1-{4-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 460 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-metil-5'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 584 [M+H]⁺;
- 1-[4-(4-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]etanone; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 30 • 2-(1-{4-[5-(hidroximetil)-3-tienil]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;

- 2-cloro-4'-[2-(2,6-Diclorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3'-metilbifenil-4-carboxilic ácido; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 454 [M+H]⁺;
- 5 • 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 544 [M+H]⁺;
- 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3-[2-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 508 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 15 • 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 483 [M+H]⁺;
- N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-2-il)methanesulfonamide; MS (ES): 516 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 3-fluoro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilic ácido; MS (ES): 485 [M+H]⁺;
- 25 • 4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 500 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3-{2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il}fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 482 [M+H]⁺;
- N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-il)acetamide; MS (ES): 480 [M+H]⁺;
- 30 • 2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;

- N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-il)acetamide; MS (ES): 480 [M+H]⁺;
- 2-{1-(4'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[4'-(feniloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',3'-Diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 10 • 2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide; MS (ES): 502 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-[3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 559 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3',5'-Diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 3-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 542 [M+H]⁺;
- 20 • N,N-dietil -3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 522 [M+H]⁺;
- 4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 542 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{1-[3'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxilic ácido; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- N-etil -3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 494 [M+H]⁺;
- 30 • 4-cloro-N-etil -3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide; MS (ES): 528 [M+H]⁺;

- 2-{1-(2',5'-difluorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3',4'-Diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(etil oxo)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-(1-{2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 476 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-[4'-(etil oxo)-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 462 [M+H]⁺;
- 25 • 3'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilic ácido; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 1-[5-(3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]etanone; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 30 • 2-(1-{4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;

- 2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',5'-Diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[2'-(etil oxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 508 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',4'-Diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 539(M+Na);
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 533[M+H]⁺
- 20 • 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501 [M+H]⁺
- 25 • 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 517[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 503 [M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 499[M+H]⁺
- 30 • 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 519[M+H]⁺

- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 533[M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 533[M+H]⁺
- 5 • 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 549[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 499[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 513[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorobifenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 529[M+H]⁺
- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 502[M+H]⁺
- 15 • 2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 516[M+H]⁺
- 2-{1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 532[M+H]⁺
- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 470[M+H]⁺
- 20 • 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 503[M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 517[M+H]⁺
- 25 • 2-{1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 533[M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 483[M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 497[M+H]⁺
- 30 • 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS (ES): 513[M+H]⁺

600;

- 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 501, 503 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 485 [M+H]⁺
- 5 • 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 485 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 485 [M+H]⁺
- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 501 [M+H]⁺
- 2-{2-(3-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 467 [M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 501, 503 [M+H]⁺
- 10 • 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 481 [M+H]⁺
- 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 499 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 499 [M+H]⁺
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 481 [M+H]⁺
- 20 • 2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 481 [M+H]⁺
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 495 [M+H]⁺
- 25 • 2-(2-(2-clorofenil)-1-(3-etil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 495 [M+H]⁺
- 30 • 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 535, 537 [M+H]⁺

- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 549, 551 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
- 5 • 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 529, 531 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 519, 521 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 533, 535 [M+H]⁺
- 10 • 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 499 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 513 [M+H]⁺
- 15 • 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 531, 533 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 549, 551 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 529 [M+H]⁺
- 20 • 2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 565, 567 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 545, 547 [M+H]⁺
- 25 • 2-(1-(3-cloro-5-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 537, 539 [M+Na]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)-5-metilbifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 551, 553 [M+Na]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 541, 543 [M+Na]⁺
- 30 • 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 555, 557 [M+Na]⁺

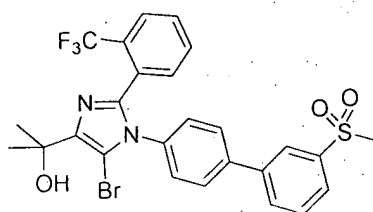
- 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 525 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 517 [M+H]⁺
- 5
- 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; S(ES): 555 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 571, 573 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 499 [M+H]⁺

Em uma similar maneira, os compostos seguintes foram preparados recolocando metilmagnésio bromide com etil magnésio bromide:

- 3-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol; MS(ES): 529, 531 [M+H]⁺;
- 15
- 3-(2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol; MS(ES): 543, 545 [M+H]⁺;
 - 3-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol; 529.3, [M+H]⁺.

Em uma maneira similar, os compostos seguintes foram preparados por troca de etil bromopiruvato com etil 3-bromo-2-ketobutirato: 2-[5-metil-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 515 [M+H]⁺

Exemplo 10



Preparação de 2-[5-bromo-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

25

Para uma solução de 2-[1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (100 mg, 0,20 mmol) in MeCN (2 mL, anhid) foi adicionado N-bromosuccinimide (45 mg, 0,25 mmol). Depois de 2h, a mistura da reação foi diluída com EtOAc, lavada com saturado NaHCO₃, água (3x 10 mL) e salmoura, então secada com

30 (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica), eluída com

EtOAc/hexanas (65:40 to 95:5) para produzir o intitulado composto (100 g, 86%) como um sólido branco. ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 8,10 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,60-7,74 (4H, m), 7,47 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 3,56 (1H, s), 3,06 (3H, s), 1,66 (6H, s); MS (ES): 579, 581 [M+H]⁺.

5 Em uma maneira similar, os seguintes compostos foram preparados por recolocação de N-bromosuccinimide com N-clorosuccinimide: 2-{5-cloro-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 535 [M+H]⁺

10 Em uma maneira similar, os seguintes compostos foram preparados por tratamento do apropriado imidazol-4-ácido carboxílico etil éster intermediário com 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (SelectfluorTM), seguindo o previamente descrito para a seqüência do acoplamento cruzado Suzuki e reação com o reagente Grignard: 2-{5-fluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 519 [M+H]⁺

15 Os seguintes compostos foram feitos em uma maneira similar, exceto o ácido borônico ou boronato reagentes para acoplamento Suzuki foram preparados como descritos nos Exemplos 23-29.

- 6-{3-Cloro-4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazol-1-il]-fenil}-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzotiofen-3-ol; MS (ES): 547 [M+H]⁺.

20 • 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 531, 533 cada [M+H]⁺.

- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-cloro-4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 549, 551 cada [M+H]⁺.

- etil 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxilate; MS (ES): 591, 593 cada [M+H]⁺.

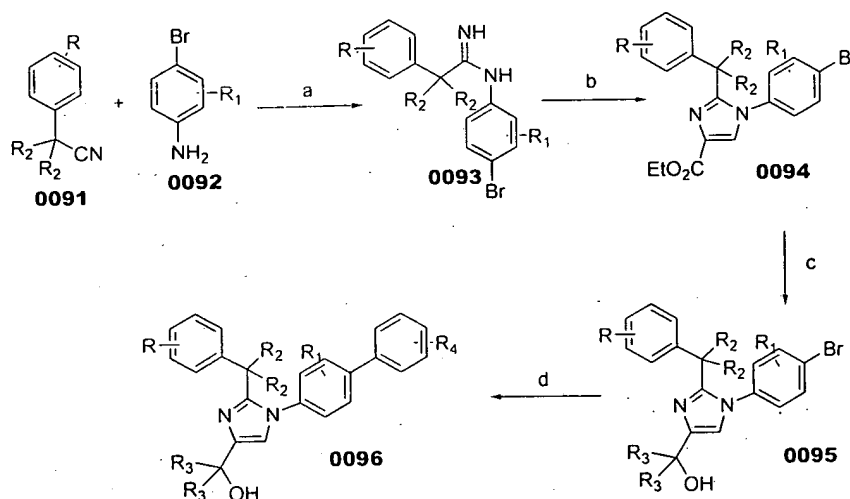
25 • 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 531, 533 cada [M+H]⁺.

- 2-{4'-[2-(2,3-Diclorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 559 [M+H]⁺.

30 • 2-{3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 577 [M+H]⁺.

- 2-{1-[3-cloro-4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 593[M+H]⁺.

- 2-{3'-cloro-4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 559 [M+H]⁺.
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 511 [M+H]⁺.
- 5 • 2-{1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 545 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 549 [M+H]⁺.
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 10 • 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-naphthalen-1-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 547 [M+H]⁺.
- 15 • 2-{1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 545 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 565 [M+H]⁺.
- 2-{1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 20 • etil 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxilate; MS (ES): 573 [M+H]⁺.
- 2-{1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 25 • 2-{1-[4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 2-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺.
- 2-(1-(2'-cloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 535, 537 [M+H]⁺.
- 30 • 2-(1-(2',3-Dicloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 591, 593, 595 [M+Na]⁺.



(a) Me_3Al ; Tolueno, 0°C - 80°C ; (b) etil bromopiruvato, NaHCO_3 , EtOH , 80°C ; (c) R_3MgBr , THF , 0°C - rt ; (d) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C .

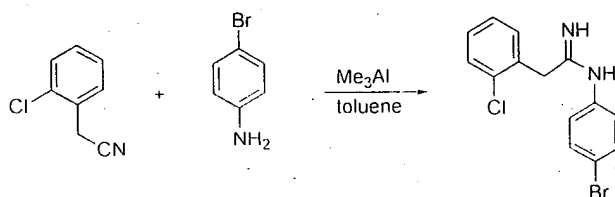
Em geral, compostos da fórmula (0096) são preparados pela primeira reação anilina da fórmula (0092) com benzil cianide (0091), tais como 2, 3-Diclorobenzil cianide, na presença de base para obter compostos da fórmula (0093) depois procedimentos de isolamento padrão. Em um subsequente passo, exposição de amidina (0093) para haloéster, tais como etil α -bromopiruvato sob condição básica de temperatura elevada por fornecida 1H-imidazol da fórmula (0094) depois procedimentos de isolamento padrão. Compostos da fórmula (0094) são então submetidos para transformação de funcionalidade, tais como de éster para carbinol. Em um paládio mediador Reação acoplada, por exemplo Reações Suzuki, compostos da fórmula (0095) são então reagidos com um reagente diboronato ou ácido borônico para obter compostos da fórmula (0096) depois procedimentos de isolamento padrão.

Exemplo 11

2-{2-[(2-fluorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol

Exemplo 11a

Preparação do N-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)acetimidamide



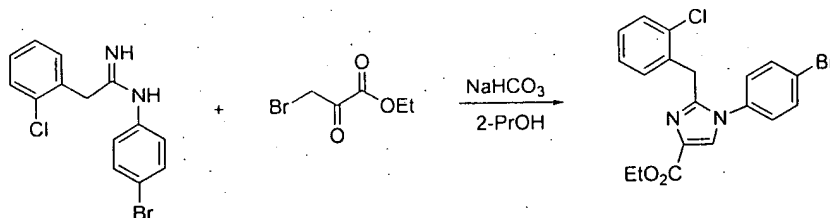
20

4-Bromoaniline (6,4 g, 37 mmol) foi colocado dentro de um reator de três cabeças, e o reator foi lavado com jato de argônio por 20min tendo sido adicionado 60 mL de anidro tolueno. Depois resfriada para 0°C , trimetilalumínio (28 mL, 2.0M solução em tolueno, 56

mmol) foi adicionado lentamente para levar a temperatura interna abaixo de 20 °C. Após 0,5 h, a adição foi completada. O banho de gelo foi removido, e a mistura da reação foi aquecida para a temperatura ambiente e então agitada por mais 2,5 h. Uma solução de 2-clorobenzil cianide (8,4 g, 55 mmol) em 35 mL anidro tolueno foi adicionada, e a mistura da reação foi aquecida para 80 °C. Depois de 18 h, a mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e despejada sob uma massa de sílica gel em CHCl₃/MeOH (4/1, 400 mL). Depois de agitada por 30 min, a mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com uma mistura de CHCl₃/MeOH (4/1). Os combinados filtrados foram concentrados *a vácuo*, e o sólido resultante foi lavado com hexana para obter um sólido de luz rosa (5,78 g, 48% rendimento).

Exemplo 11b

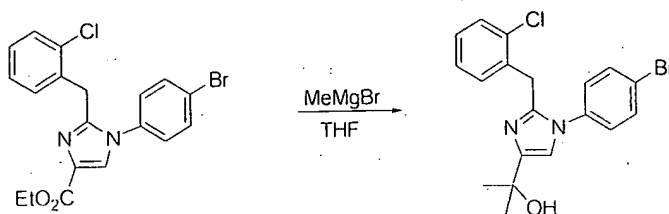
Preparação de etil 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxilato



Para uma mistura de N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-acetamidine (5,78 g, 17,9 mmol, de reação ascendente) e bicarbonato de sódio (3,0 g, 36 mmol) em 50 mL 2-propanol foi adicionado etil α -bromopiruvato (7,8 g, 36 mmol, 90% tech.). A mistura foi aquecida para 80 °C por toda noite, e então resfriada para a temperatura ambiente. O sobradante foi decantado e concentrado *a vácuo*. O resíduo foi redissolvido em Diclorometano, e então filtrado. O precipitado foi lavado várias vezes com Diclorometano. Os combinados filtrados foram concentrados para baixo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (30 → 50% EtOAc/Hexana) para obter um sólido pardo (1,75 g, 23% rendimento).

Exemplo 11c

Preparação de 2-(1-(4-bromofenil)-2-(2-clorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

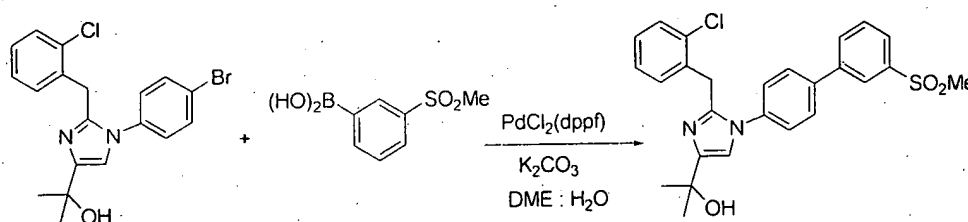


Metilmagnésio bromide (13 ml, 18,6 mmol, 1,4M em tolueno/THF 75:25) foi colocado dentro de um frasco de três cabeça. Sob nitrogênio a 0 °C para isto foi adicionado uma

solução de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-benzil)-1*H*-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster (1,74 g, 4,1 mmol) em 15 mL THF. depois a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com amônio clorido sat.. Dois camadas foram separadas, e a camada aquoso foi extraída três vezes etil acetil. O combinado orgânico produzido foi lavado com salmoura, seca sob Na₂SO₄, e concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (30 → 50% EtOAc/Hexana) para obter um sólido amarelo (600 mg, 36% rendimento).

Exemplo 11d

Preparação de 2-(2-(2-clorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)propan-2-ol



2-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-benzil)-1*H*-imidazol-4-il]-propan-2-ol (202 mg, 0,5 mmol), (3-metilsulfonil) ácido fenilborônico (200 mg, 1,0 mmol), pótassio carbonato (311 mg, 2,3 mmol), e PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (42 mg, 0,05 mmol) foi misturado com 5 mL 9:1 DME/H₂O (v/v), então aquecida a 80°C por toda noite. Todo solvente foi removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (50 → 95 % EtOAc/Hexana) para obter um sólido branco (158 mg, 66% rendimento). 1*H*-NMR (400MHz, *d*-DMSO): δ 1,43 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 7,11 – 7,09 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,75 (t, 1H, *J*=7.8), 7,88 – 7,86 (m, 2H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 8,08 – 8,06 (m, 1H), 8,18 (t, 1H, *J*=1,9). MS (ES): 481,0 [M+H]⁺.

Todos os compostos seguintes foram feitos de maneira similar usando apropriado nitrilas e anilinas. Os reagentes ácido borônico ou boronato para acoplado Suzuki, se não disponível comercialmente, foram feitos usando técnicas padrões que são claramente compreendidas para um experiente na matéria.

- 2-{2-[(2-fluorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465,0 [M+H]⁺;
- 2-(1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-{2-(trifluorometil)fenil}metil)-1*H*-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 515,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1*H*-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481,0 [M+H]⁺;

- 2-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495,4 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 511,4 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonil)-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 545,3 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 499,5 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 513,5 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 3-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}pentan-3-ol; MS (ES): 509,3 [M+H]⁺;
- 20 • 3-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}pentan-3-ol; MS (ES): 523,3 [M+H]⁺;
- 3-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}pentan-3-ol; MS (ES): 539,2 [M+H]⁺;
- 25 • 2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzill)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 549,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzill)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 563,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzill)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 579,2 [M+H]⁺;
- 30 • 2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 509,0 [M+H]⁺;

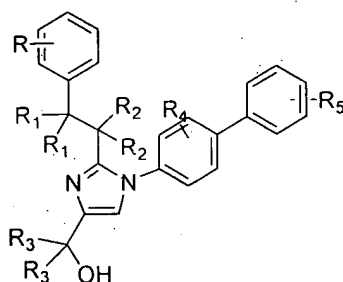
- 2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 523,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2-(2,3-Diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 543,3 [M+H]⁺;
- 5 • 2-(2-(2-(2,3-Diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 557,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2,3-Diclorobenzil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2,3-Diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 543,3 [M+H]⁺;
- 10 • 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 549,3 [M+H]⁺;
- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 565,2 [M+H]⁺;
- 15 • 2-(2-(2,3-Diclorobenzil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 533,0 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2,3-Diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 547,3 [M+H]⁺;
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-Diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 579,3 [M+H]⁺;
- 20 • 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-Diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 593,3, 595,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-fluorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 499,3, [M+H]⁺; 521,3 [M+Na]⁺;
- 25 • 2-(2-(5-cloro-2-fluorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 535,0 [M+Na]⁺;
- 2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 563, 565 [M+H]⁺.

Os compostos foram feitos de uma maneira similar, exceto os reagentes ácido borônico ou boronato para duplo Suzuki foi feito como descritos nos Exemplos 23-29.

- 30 • 2-{1-[3-cloro-4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 579, 581, 583 cada [M+H]⁺.

- 2-{2-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1-[3-metil-4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 559, 561 [cada [M+H]⁺].
- 2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-Diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 563, 565 [M+H]⁺

5 Os compostos seguintes foram feitos de maneira similar, exceto apropriado propionitrila foi usado como material de partida, no lugar de benzil cianide.



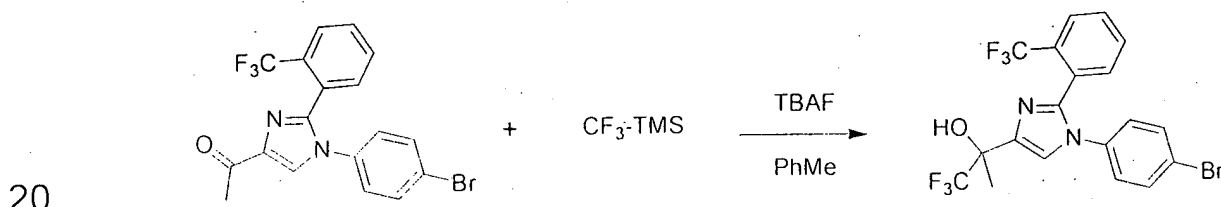
- 2-[2-[2-(2-clorofenil)etil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 495,4 [M+H]⁺;
- 10 • 2-[2-[2-(2-clorofenil)etil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 509,3 [M+H]⁺;
- 2-[2-[2-(2-clorofenil)etil]-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 525,3 [M+H]⁺.

Exemplo 12

- 15 1,1,1-trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

Exemplo 12a

Preparação de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



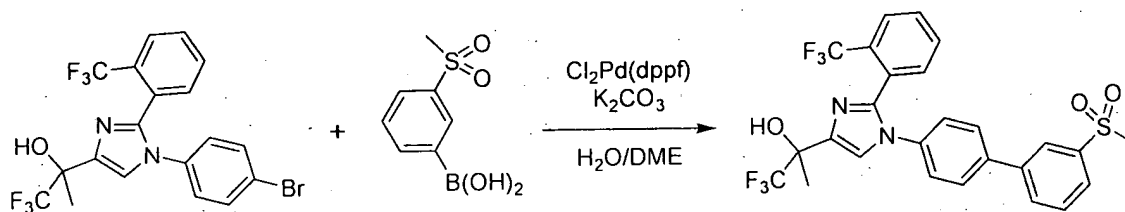
Para uma solução de 1-[1-(4-bromofenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanone (0,24 g, 0,59 mmol) e trifluorometil-trimetilsilane (0,10 mL, 0,68 mmol) em tolueno (3 mL, anhid) a 0°C foi adicionado uma solução de tetrabutilamoníafurido 1,0M (TBAF) em THF (0,12 mL, 20 mol%, secada sob peneiras 4Å molecular). Depois de 24 h, a mistura da reação foi enchida com adicional trifluorometil-trimetilsilane (0,10 mL) e 1,0M TBAF (0,12 mL) e então aquecida a 50°C. Depois de 48 h (total), a mistura da reação foi resfriada à

25

temperatura ambiente, extinta com H₂O e extraída com DCM (2 x 30 mL). Os combinados extratados foram secados (Na₂SO₄), concentrados e purificados por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 20:80 to 60:40) para obter o composto intitulado (0,11 g, 39%) como um sólido branco. ¹H-NMR (DCM-*d*₂): δ 7,76 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,36 (s, 1H), 1,72 (s, 3H).

Exemplo 12b

Preparação de 1,1,1-trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



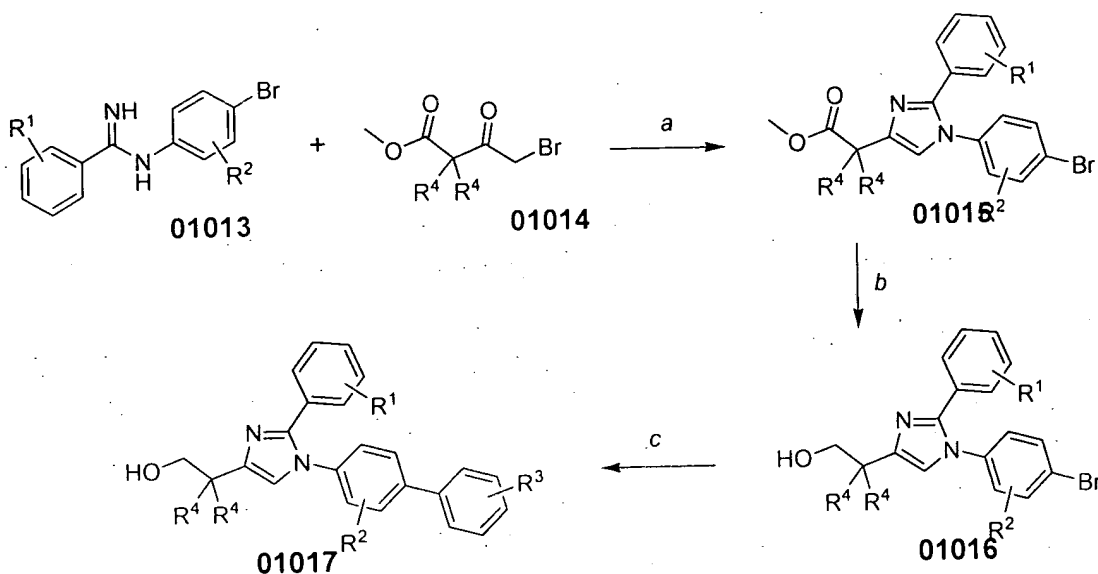
10

A mistura de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (0,11 g, 0,23 mmol), ácido 3-metasulfonil-fenilboronic (54 mg, 0,27 mmol), K₂CO₃ (95 mg, 0,69 mmol), Cl₂Pd(dppf)-DCM (15 mg, 8 mol%) e H₂O (0,25 mL) in DME (2,5 mL) foi pulverizado com argônio por 5 min e então aquecida a 80°C com um frasco selado. Depois de 90 min, a mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente,

15 filtrada (Celite™) e o agente de filtro lavado com EtOAc. Os combinados filtrados foram concentrados sob reduzida pressão e purificados por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 35:65 para 80:20) para obter o composto intitulado (116 mg, 89%) como um sólido branco. ¹H-NMR (DCM-*d*₂): δ 8,09 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,75 (s, 3H);

20 MS(ES): 555 [M+H]⁺

Esquema 10



(a) NaHCO_3 , 2-PrOH, μW 180°C; (b) LiBH_4 , 10-20 mol% $\text{B}(\text{OMe})_3$, THF; (c) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$, K_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{DME}$, μW 120°C.

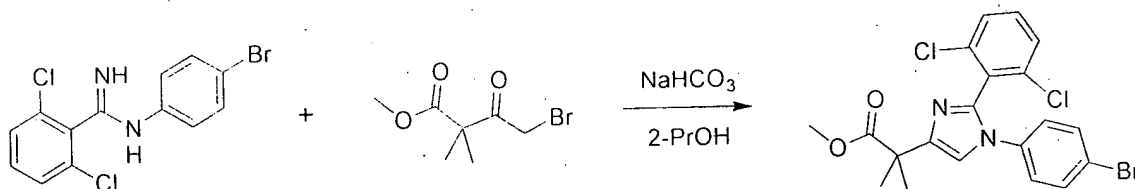
Em geral, compostos da fórmula **01017** podem ser preparados como descrito no Esquema 10. primeiro um amidina (**01013**) e um bromocetona (**01014**) podem reagir sob condições básicas e à temperatura elevada para obter o correspondente imidazol (**01015**). Estes intermediários éster **01015** podem ser reduzidos sob condições padrões, tais como com lítio borohidrido e, opcionalmente, catalítico trimetil borate, para fornecer o correspondente carbinol (**01016**). O último intermediário **01016** pode resistir a reações acoplada cruzada-, tais como uma reação de Suzuki-Miyaura com ácido borônico (éster), para produzir o alvo imidazol **01017**.

Exemplo 13

2-[2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-propan-1-ol

Exemplo 13a

15 Preparação de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-propionico ácido metil éster



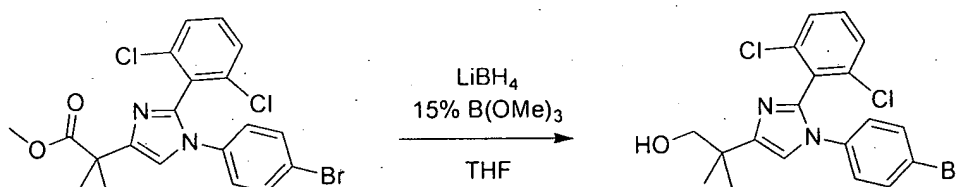
20 A mistura de N-(4-bromofenil)-2,6-Diclorobenzamidine (1,03 g, 3,0 mmol), metil 4-bromo-2,2-dimetilacetato (1,78 g, 8,0 mmol) e NaHCO_3 (0,76 g, 9,0 mmol) em isopropanol (12 mL) foi aquecida em uma unidade de microonda (Biotage Initiator™) a 170°C por 25 min. A mistura resultante foi decantada e os sólidos lavados com EtOAc. Os

combinados filtrados foram concentrados e purificados por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 15:85 to 50:50) para obter o composto intitulado (0,80 g, 57%) como um sólido amarelo opaco $^1\text{H-NMR}$ (DCM-d_2): δ 7,44 (d, 2H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); MS(ES): 467, 469, 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Exemplo 13b

Preparação de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-propan-1-ol



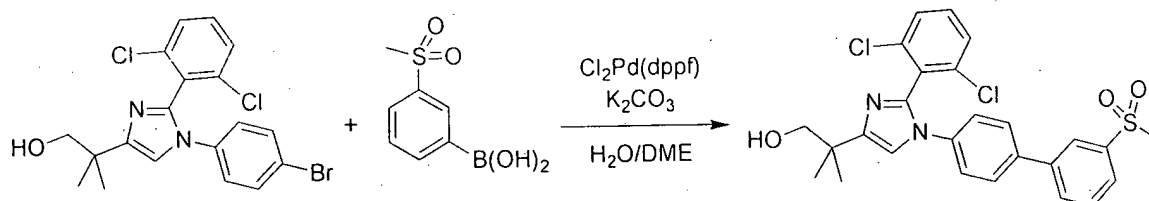
10

Para uma suspensão agitada de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-ácido propiônico metil éster (0,65 g, 1,4 mmol) em Et_2O (3, 5 mL, anhid) adicionado em forma de gotas 2,0M solução de lítio borohidrido em THF (1,4 mL, 2,8 mmol) e então adicionado trimetil borate (22 μL , 15 mol%). Depois de 3 h, a mistura da reação foi extinta com 1N NaOH (4 mL) e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). Os combinados extratados foram lavados com NH_4Cl e salmoura, secados (Na_2SO_4), concentrados e purificados por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 15:85 to 50:50) para produzir um sólido branco (0,21 g), consistindo de uma 2:1 mistura do composto intitulado, MS(ES): 439, 441, 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, e 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-1-fenil-1H-imidazol-4-il]-2-metil-propan-1-ol, MS(ES): 361, 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Resulta uma sob-redução do intitulado composto sob dadas condições. O produto isolado foi usado no próximo passo sem adicional purificação.

15

Exemplo 13c

Preparação de 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-propan-1-ol

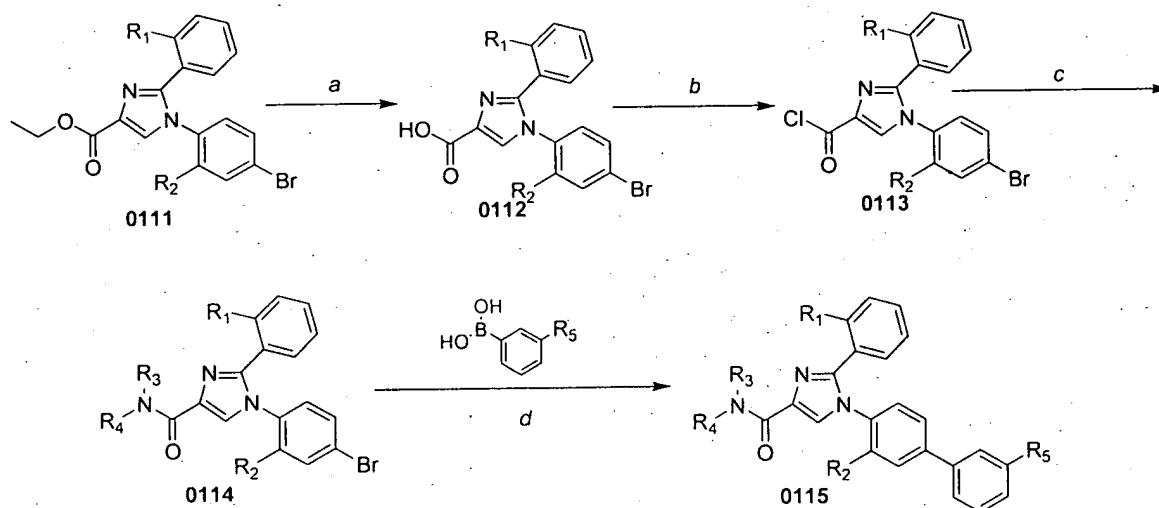


25

A mistura agitada de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-propan-1-ol (202 mg, 0,46 mmol), 3-metasulfonil-ácido fenilborônico 92 mg, 0,46 mmol), carbonato de potássio (0,19 g, 1,4 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (19 mg, 5 mol%) e H_2O (0,25 mL) in DME (2,5 mL) foi pulverizada com argônio por 5 min e então aquecida a 60°C com um frasco selado. Depois de 30 min a mistura da reação foi concentrada sob reduzida pressão e purificada por cromatografia (sílica, EtOAc/Hex, 40:60 to 75:25) para obter o

composto intitulado (35 mg) como um sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ (DCM-d_2): δ 8,10 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,29-7,37 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,36 (s, 6H); MS(ES): 515, 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 11.



5

(a) aq NaOH, MeOH; (b) $(\text{COCl})_2$, DCM, DMF; (c) $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$, CHCl_3 , DIEA; (d) PdCl_2dppf , K_2CO_3 , DME, H_2O

Em geral, amido contém compostos da fórmula (0115) podem ser sintetizados seguindo a metodologia mostrada no Esquema 11. O grupo éster no composto (0111) pode ser hidrolizado sob condições aquosas básicas para obter o ácido carboxílico (0112). ácido (0112) pode ser convertido para um ácido clorídrico (0113) usando procedimentos conhecidos, seguido por reação com um amino primário ou secundário, para prover amido intermediário (0114). O amido intermediário (0114) pode resistir a transformações acoplado cruzado para fornecer o correspondente 2-biaryl-imidazol (0115).

10

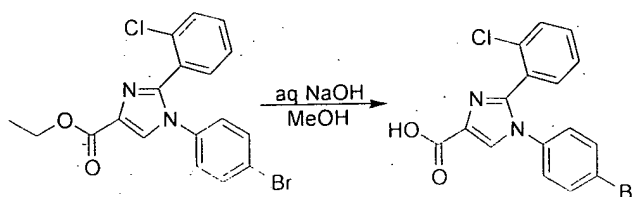
Exemplo 14

2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-amida

15

Exemplo 14a

Preparação de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido

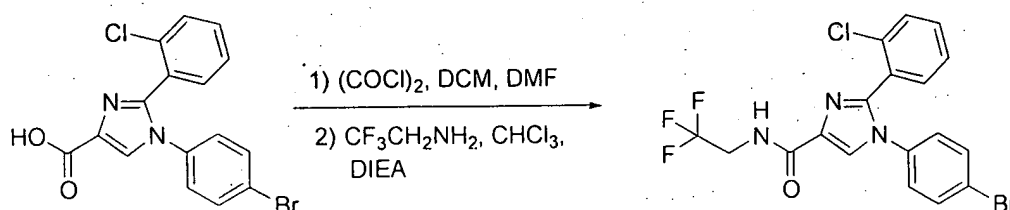


20

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster (1,03 g, 2,54 mmol), MeOH (20 mL), e 1N aq NaOH (10 mL). A solução da reação foi movimentada até a temperatura de 45 °C por 1 h antes das análises por LCMS. A solução da reação foi diluída com EtOAc (150 mL), despejada dentro de um funil separador e a fase orgânica foi dividida. A fase aquosa foi neutralizada por adição de aq 1 N HCl e extraída com EtOAc (70 mL x 2). O combinado da fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄, filtrada dentro de um frasco de fundo redondo e concentrada sob o Rotavapor. O resíduo bruto foi cromatografado com coluna de 25 g SiO₂ usando uma fase de gradiente móvel de 100 % Hx para 85 % EtOAc para fornecer 845 mg (88 % rendimento) ácido carboxilic intermediário. MS (ES): 378 [M+H]⁺.

Exemplo 14b

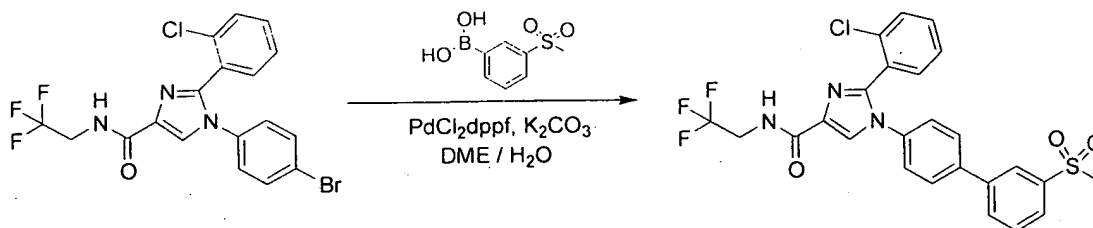
Preparação de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-amide



Para secar, N₂ purificado num frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido (845 mg, 2,24 mmol), e (10 mL) anidro DCM. A solução foi resfriada para 0 °C antes da adição de oxalil clorido (590 µL, 6,7 mmol) e várias gotas de anidro DMF. A solução da reação foi movimentada para aquecer para a temperatura ambiente por mais de 2 h. O solvente e o excesso de reagente foram removidos *a vácuo*. No resíduo do ácido clorido bruto foi adicionado anidro CHCl₃ (15 mL), 2,2,2-trifluoroetil amine (700 mg, 6,70 mmol) e DIEA (1,3 mL, 7,46 mmol). A solução da reação foi movimentada para aquecer até 40 °C por aproximadamente 1 h. Uma solução da reação foi diluída com DCM (70 mL) e transferida para um funil separador. A solução foi lavada com aq. NH₄Cl (50 mL x 2) e com aq. NaCl (50 mL). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄, filtrada, concentrada sob o Rotavapor e cromatografada através de uma coluna 25 g SiO₂ usando uma fase de gradiente móvel de 100 % Hx to 70 % EtOAc para fornecer 840 mg (82 % rendimento) de produto amido MS (ES): 461 [M+H]⁺.

Exemplo 14c

Preparação de 2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-amide



Em um frasco de fundo redondo de 50 mL ligado com coluna de Vigreux e barra de magnética movimentada foi adicionado 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-amida (249 mg, 540 μ mol), 3-metilsulfonilfenil ácido boronic (130 mg, 650 μ mol), PdCl₂dppf (40 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (260 mg, 1,90 mmol), 1,2-dimetoxietane (14 mL) e H₂O (2 mL). A solução da reação foi movimentada para aquecer a 75 °C por 2 h. A solução da reação foi diluída com EtOAc (150 mL) e filtrada através de um Celite e funil Buchner para remover o Pd consumido. O filtrado foi transferido para um funil separador e lavado com aq. NH₄Cl (100 mL) e aq. NaCl (100 mL). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄, filtrada, concentrada sob o Rotavapor e cromatografada através de uma coluna 25 g SiO₂ usando a fase de gradiente móvel de 2% EtOAc para 90 % EtOAc para fornecer 212 mg (74 % rendimento) do composto intitulado MS (ES): 534 [M+H]⁺, 557 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1 H), 7,92 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 24 (d, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,08 (s, 3H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) \square -72,4 ppm.

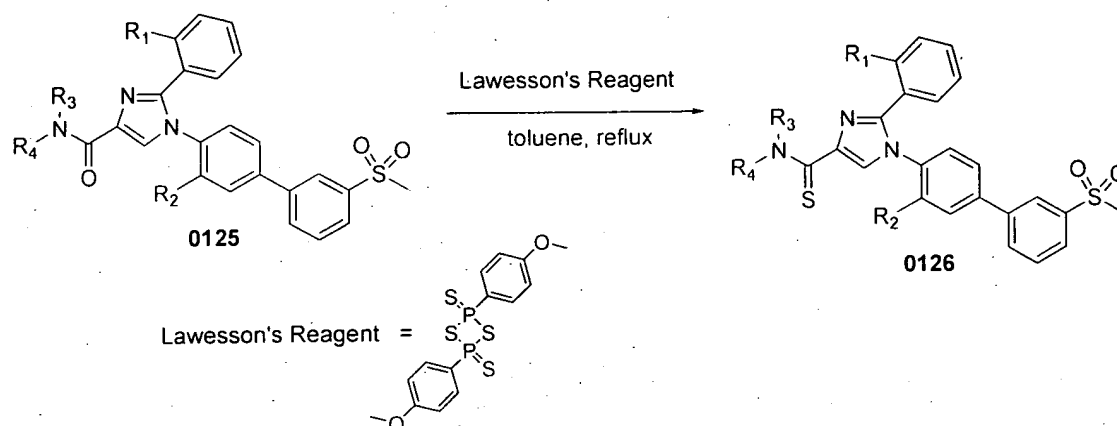
Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar para as descritos no procedimento experimental do Exemplo 14:

- 2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 556,3 [M+H]⁺.
- 20 • 2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 582,2, 584,2 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 596,3, 598,3 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-Diclorofenil)-N,N-dietil -1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 556,3, 558,3 [M+H]⁺.
- 25 • 2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 568,2, 570,2 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 532, 534 [M+H]⁺.

017,
1

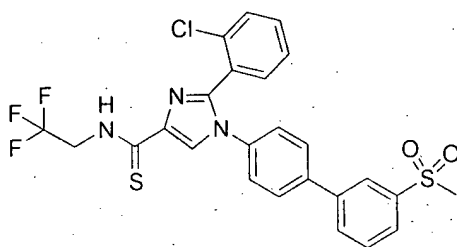
- 2-(2,6-Diclorofenil)-N-etil -1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 514,3, 516,3 [M+H]⁺.
- (2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone; MS (ES): 569,2, 571,3 [M+H]⁺.
- 5 • 2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 530,3, 532,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 602,0, 604,0, 606,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 566,3, 568,3, 570,2 [M+H]⁺.
- 10 • 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamido)acetic ácido; MS (ES): 578,3, 580,3, 582,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 616,0, 618,0, 620,0 [M+H]⁺.
- 15 • 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 592,0, 594,0, 596,2 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 606,3, 608,3, 610,0 [M+H]⁺.
- N-tert-butil-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 576,3, 578,3, 580,3 [M+H]⁺.
- 20 • 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 564,2, 566,2, 568,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 578,3, 580,3, 582,2 [M+H]⁺.
- 25 • 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 592,3, 594,3, 596,0 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 606,2, 608,2, 610,2 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-Diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 558,3, 560,3 [M+H]⁺.
- 30 • 2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 572,3, 574,3 [M+H]⁺.

- N-tert-butil-2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamide;
MS (ES): 542,3, 544,3 [M+H]⁺

Esquema 12

5

Em geral, ácido carboxilic amides da fórmula (0125) pode ser convertido para o tioamida derivativo (0126) como mostra o Esquema 12. A transformação funcional pode ser portadora, usando um adequado reagente tiation, tais como reagentes de Lawesson ou compostos relacionados.

Exemplo 15

*Preparação de 2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido
(2,2,2-trifluoro-etil)-amida*

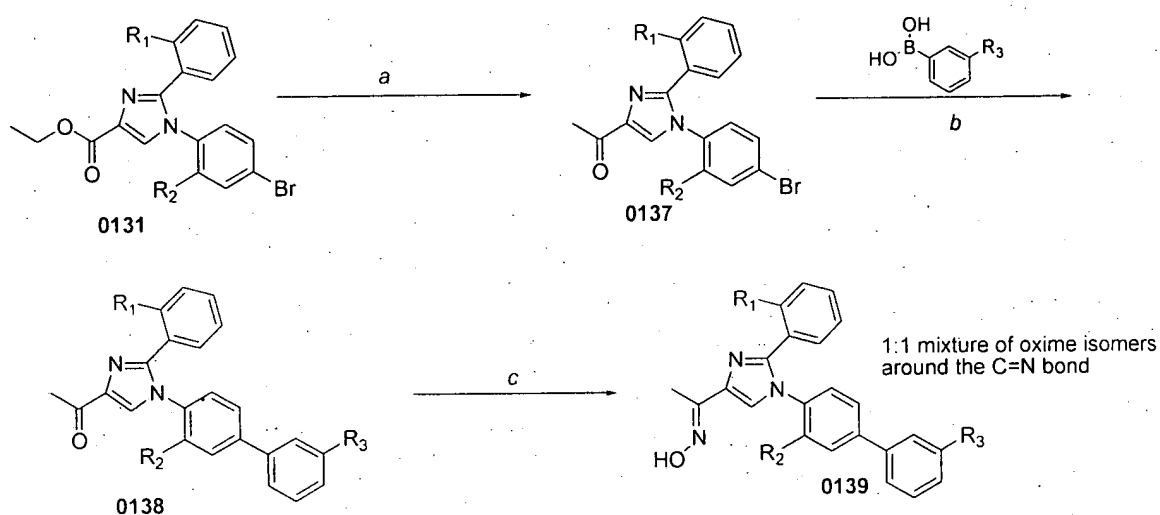
- 15 Em um frasco de fundo redondo de 25 mL ligado com coluna de Vigreux e barra magnética movimentada foi adicionado 2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-amida (65 mg, 127 μmol), reagente de Lawesson (230 mg, 570 μmol), e anidro tolueno (6 mL). A solução da reação foi agitada até refluxo 5 h antes para TLC análise mostrando a transformação completa de material de partida. A solução da reação foi resfriada para a temperatura ambiente antes da adição da mistura 1:1 de benzeno e Et₂O. O precipitado resultante foi removido por vácuo e filtrado através de um funil Büchner. O filtrado foi concentrado sob o Rotavapor e o resíduo bruto foi cromatografado através de uma coluna de 12 g SiO₂, usando a fase de gradiente móvel de 100 % Hx para 50 % EtOAc, para fornecer 55 mg (79 % rendimento) do composto intitulado.
- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H),

7,59 (t, 1H), 7,-7,46 (m, 4H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) \square -70,8 ppm; MS (ES): 550,3, 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Os compostos seguintes foram preparados de maneira similar para as descritas no procedimento experimental do Exemplo 15:

- 5
- 2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2, 2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carbotioamide; MS (ES): 572,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 - 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carbotioamide; MS (ES): 474,0, 476,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 13



(a) (i) Me_3Al , toluene, $\text{MeNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, reflux, (ii) aq HCl; (b) PdCl_2dppf , K_2CO_3 , DME / H_2O ; (c) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, 2:1 MeOH/ H_2O , NaOAc, reflux

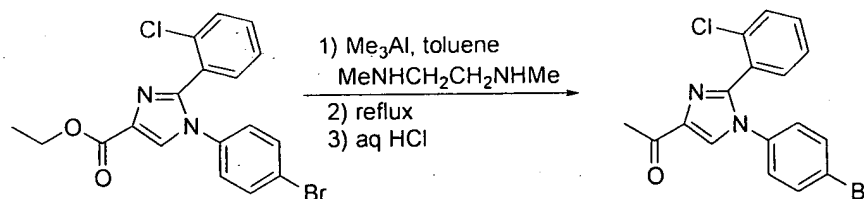
Em geral, oxime contém compostos da fórmula (0139) e podem ser preparados como mostrado no Esquema 13. O intermediário imidazol-éster (0131) pode ser convertido para o metilcetone substituído composto (0137) usando trimetilalumínio e a diamine quelante, tais como N,N,-dimetil etil enediamine. Composto (0137) pode resistir a acoplado cruzado para instalar o D-ring para obter o composto final (0138). O oxime substituído produto (0139) pode ser preparado por reação com hidroxilamine sob conhecidas condições.

Exemplo 16

1-[2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-ethanone oxime

Exemplo 16a

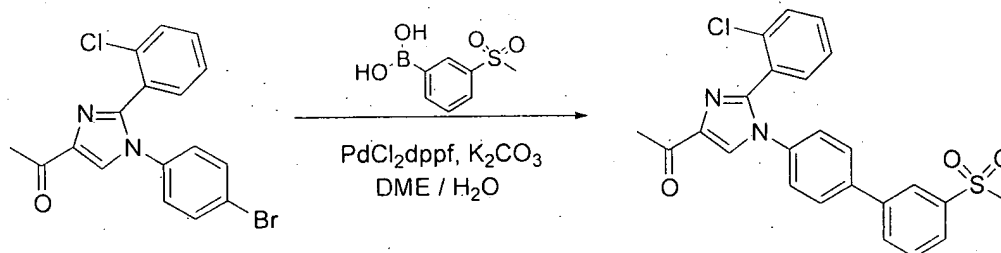
Preparação de 1-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-ethanone



Em um frasco de fundo redondo de 100 mL N₂ purificado com coluna Vigreux foi
 5 adicionado anh. tolueno (20 mL) e N,N-dimetiletilenediamine (2,2 mL, 1,1 equiv). A solução
 foi resfriada para 0 °C antes da adição em forma de gotas de uma solução de 2,0 M de
 Me₃Al em hexanas (28 mL, 3,1 equiv). A solução da reação foi agitada à temperatura
 ambiente por 40 min antes para a adição de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-
 10 carboxilic ácido etil éster (7,41 g, 18,3 mmol) na solução de tolueno (10 mL). A solução da
 reação foi movimentada até refluxo por 2 h. A solução da reação foi resfriada para a
 temperatura ambiente e extinta por adição de 1N aq HCl (10 mL). A solução da reação foi
 diluída com EtOAc, dividida, lavada com aq. NaCl, secada sob Na₂SO₄, filtrada, concentrada
 sob Rotavapor e cromatografada através de uma coluna 80 g SiO₂ usando a fase de
 15 gradiente móvel de 100 % Hx para 75 % EtOAc para fornecer 3,10 g (45 % rendimento) do
 metil cetone intermediário. MS (ES): 376 [M+H]⁺.

Exemplo 16b

Preparação de 1-[2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-ethanone



Em um frasco fundo redondo de 50 mL com coluna de Vigreux e barra magnética
 20 movimentada foi adicionado 1-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanone
 (270 mg, 719 μmol), 3-metilsulfonilfenil ácido borônico (220 mg, 1,08 mmol), PdCl₂dppf (55
 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (300 mg, 2,16 mmol), 1,2-dimetoxietane (11 mL) e H₂O (1 mL). A
 solução da reação foi movimentada para aquecer a 70 °C por 14 h. A solução da reação foi
 diluída com EtOAc (150 mL) e filtrada através de um Celite acolchoado e funil Buchner para
 25 remover um consumido Pd. O filtrado foi transferido para um funil separador e lavado com
 aq. NH₄Cl (100 mL) e aq. NaCl (100 mL). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄, filtrada,
 concentrada sob um Rotavapor e cromatografado através de uma coluna de 25 g SiO₂

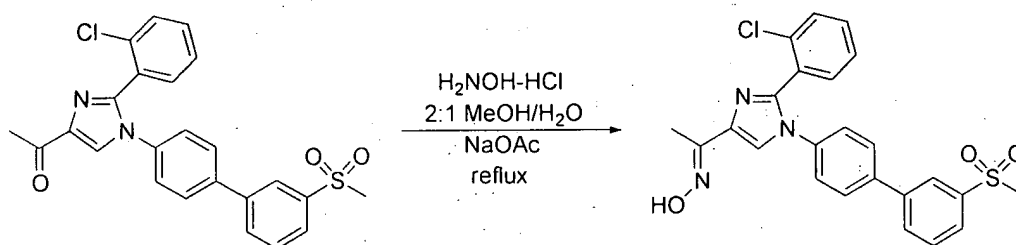
usando a fase móvel gradiente de 100% Hx para 75 % EtOAc para fornecer 170 mg (52 % rendimento) de produto MS (ES): 451 [M+H]⁺, 473 [M+Na]⁺.

Os compostos seguintes foram sintetizados em similar maneira para os procedimentos acima:

- 5 • 1-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]etanone; MS (ES): 485,4 [M+H]⁺.
- 1-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone; MS (ES): 485,3, 487,3 [M+H]⁺

Exemplo 16c

10 *Preparação de 1-[2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-ethanone oxime*

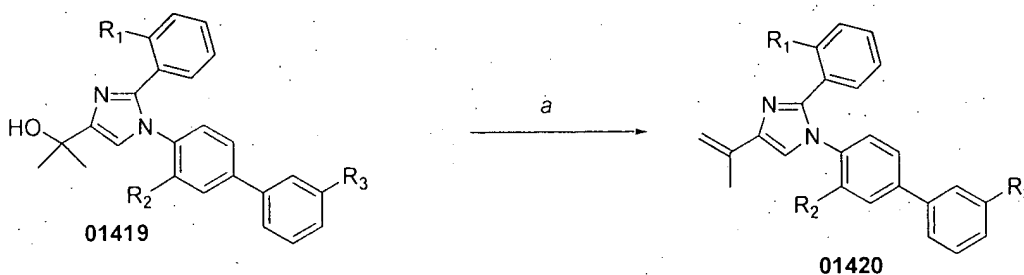


- 15 Em um frasco de fundo redondo de 50 mL com coluna Vigreux foi adicionado composto 1-[2-(2-Cloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-ethanone (162 mg, 359 μmol), hidroxilamine-HCl (200 mg, 2.87 mmol), sódio acetil (238 mg, 2.90 mmol), MeOH (12 mL) e H₂O (6 mL). A solução da reação foi movimentada até refluxo por 2 h antes da análises TLC. A solução da reação foi diluída com EtOAc (150 mL), lavado com aq. NaCl (100 mL), dividida, seca sob Na₂SO₄, filtrada, e concentrado sob o Rotavapor. O
- 20 produto bruto foi cromatografado através de coluna de 25 g SiO₂ usando a fase móvel gradiente de 100 % Hx para 80 % EtOAc para fornecer 85 mg (51 % rendimento) do composto intitulado como a mistura de *E* e *Z* isômeros. Os isômeros foram separados por cromatografia com a Fase Reversa HPLC usando uma coluna C₁₈ Preparativo. Caracterização por um isômero simples oxime: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9,86 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,35 (d, 2H); MS (ES): 466,1 [M+H]⁺.
- 25

Os compostos seguintes foram preparados em uma similar maneira para as descritas nos procedimentos experimental Exemplo 16:

- 1-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]ethanone oxime; MS (ES): 500,3 [M+H]⁺

- 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime; MS (ES): 480,0, 482,0 [M+H]⁺
 - 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime; MS (ES): 480,0, 482,0 [M+H]⁺
- 5
- 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime; MS (ES): 430,0, 432,0 [M+H]⁺
 - 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime; MS (ES): 466,0, 468,0 [M+H]⁺
 - 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime; MS (ES): 466,0, 468,0 [M+H]⁺
- 10
- 1-{2-(2-clorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime; MS (ES): 495,3, 497,3 [M+H]⁺
 - (E)-1-(2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone oxime; MS (ES): 500,4, 502,3 [M+H]⁺
- 15
- (E)-1-(2-(2-etil fenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone oxime; MS (ES): 460,3 [M+H]⁺
 - (E)-1-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone oxime; MS (ES): 488,3 [M+H]⁺

Esquema 14

(a) HCl, dioxane, Δ or HOAc, toluene, Δ

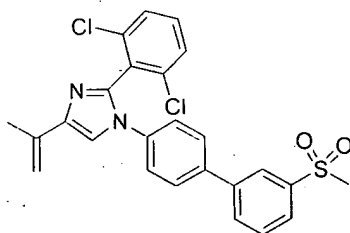
20

Em geral, carbinol substituído imidazol compostos de fórmula (01419) podem ser desidratados usando conhecidos processos para obter o correspondente alcene (01420) (Esquema 14). A reação de desidratação pode ser portadora usando vários ácidos diferentes catalisadores, tais como HCl ou ácido acético, por um aquecimento e sistema

25

solvente de anidro.

Exemplo 17



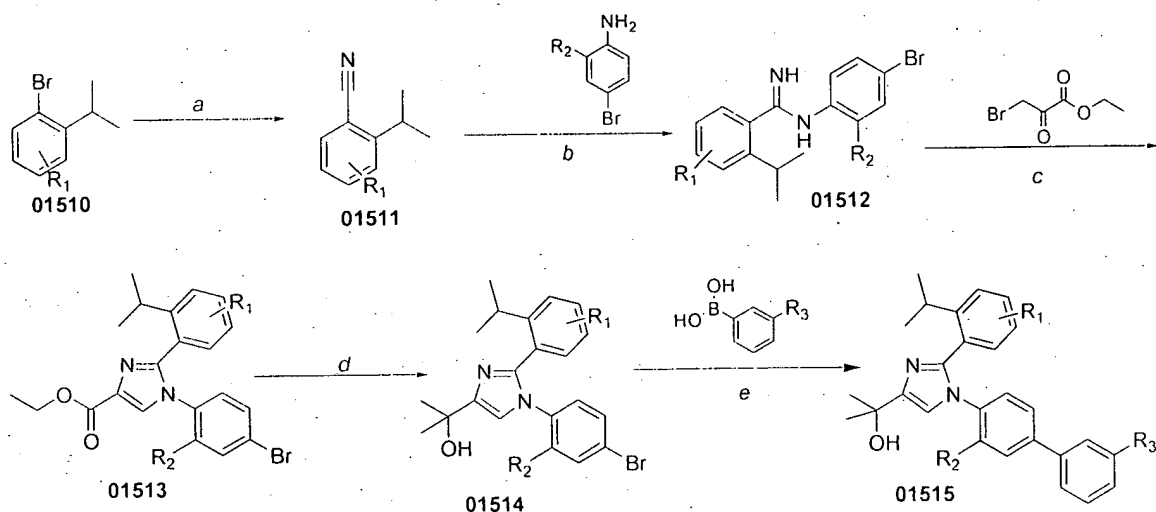
Preparação de 2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropenil-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-yl)-1H-imidazol

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL com coluna de Vigreux foi adicionado 2-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol (383 mg, 764 μmol), anidro tolueno (8 mL) e ácido acético (3,5 mL). A solução da reação foi movimentada até refluxo por 1,5 h. A solução resfriada da reação foi concentrada a *vácuo*, e o resíduo foi colocado dentro de EtOAc (200 mL) e lavado com aq NaHCO_3 (100 mL x 2) e aq. NaCl (100 mL). A fase orgânica foi dividida, secada sob Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a *vácuo*. O produto bruto foi cromatografado através de uma coluna 25 g SiO_2 usando um gradiente móvel de 100 % Hx para 80 % EtOAc para obter 288 mg (78 % rendimento) do composto intitulado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15 (br s, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 5,77 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (ES): 483,1, 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Os compostos seguintes foram feitos de acordo com este Esquema:

- 15 • 2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-yl)-4-(prop-1-en-2-yl)-1H-imidazol; MS(ES): 497, 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 15



(a) CuCN , DMF, reflux; (b) (i) Me_3Al , toluene, (ii) reflux 1 d; (c) (i) EtOH, NaHCO_3 ; (ii) HOAc, reflux; (d) 4 equiv MeMgBr ; (e) PdCl_2dppf , K_2CO_3 , DME / H_2O

Em geral, compostos da fórmula (01515), com alçil A-ring substituintes maiores do que Me ou Et, podem ser sintetizados seguindo a seqüência mostrada no Esquema 15. Por exemplo, os procedimentos no Esquema 15 podem fornecer imidazol composto com grupos 2-iso-propil sob o fenil A-ring. Em geral, os procedimentos podem também fornecer compostos com ou mono ou disubstituído fenil A-rings. Um anilbromide (01510) pode ser convertido para um anilnitrila (01511) por reação com copper(I) cianide. A anilnitrila pode ser reagida com anilina na presença de um ácido Lewis, tais como trimetilaluminium, para obter a correspondente amidina (01512). Amidina (01512) pode ser reagida com etil bromopiruvato na presença de sódio bicarbonato, seguido por desidratação para fornecer o ciclizado imidazol intermediário (01513). Formação de carbinol para obter (01514) e acoplado cruzado Suzuki pode ser usada para fornecer composto (01515) de uma maneira similar para as descritas no Esquema 8.

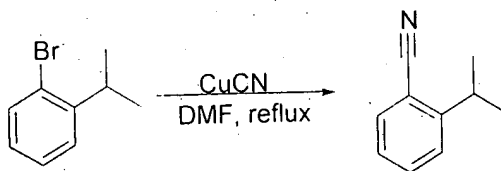
Os compostos seguintes foram feitos de acordo com este Esquema: 2-(2,3-Diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol; MS(ES): 497, 499 [M+H]⁺

Exemplo 18

2-[2-(2-Isopropyl-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol

Exemplo 18a

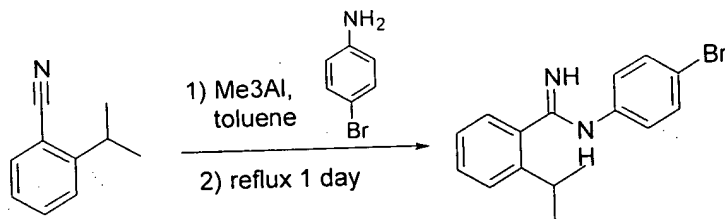
Preparação de 2-isopropylbenzonitrila



Em um frasco de fundo redondo de 100 mL N₂ secado, purificado com condensador foi adicionado 1-bromo-2-isopropylbenzene (10,0 g, 50,2 mmol), anidro DMF (26 mL), e CuCN (5,85 g, 65,3 mmol). A massa da reação foi agitada até refluxo sob N₂ por 4 h antes para análise por GCMS. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e despejada no gelo / aq NH₄Cl solução. O precipitado resultante foi removido por vácuo, filtrado através de um funil Buchner. O filtrado aquoso foi extraído com EtOAc (150 mL x 3). A fase orgânica combinada foi secada sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob o Rotavapor para fornecer 5,97 g (82 % rendimento) de 2-isopropylbenzonitrila. O produto foi usada no passo seguinte sem adicional purificação. GCMS m/z = 145 [M⁺].

Exemplo 18b

Preparação de N-(4-Bromo-fenil)-2-isopropyl-benzamidine

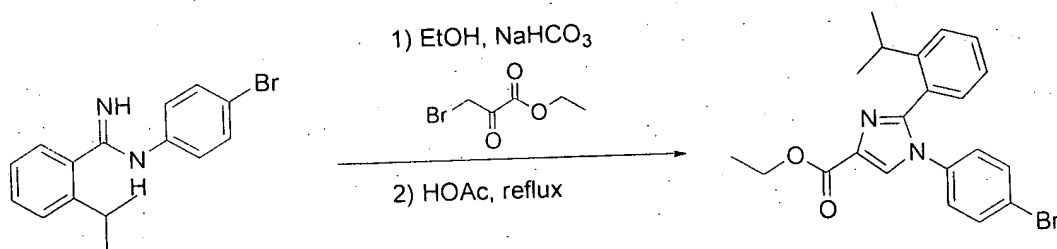


5 Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, N_2 secado purificado foi adicionado 4-bromo-aniline (2,73g, 15,9 mmol) e anidro tolueno (40 mL). Para uma solução a 0 °C foi adicionado, em forma de gotas, uma solução de Me_3Al 2,0 M em hexanas (9,4 mL). A solução foi movimentada e aquecida para a temperatura ambiente por aproximadamente 1 h. Para a solução da reação foi adicionado 2-isopropilbenzonitrila (3,00 g, 20,7 mmol) em uma solução de tolueno (15 mL). A solução da reação foi movimentada até a temperatura de 80 °C por aproximadamente 24 h. A solução da reação foi resfriada para a temperatura ambiente e antes da extinção por aquecimento, a solução da reação dentro de um

10 Erlenmeyer contendo uma solução de 2:1 CHCl_3 / MeOH e 100 g de sílica. A massa foi movimentada 30 min antes para filtração dentro de um funil Buchner sob vácuo. O filtrado foi concentrado no Rotavapor e o resíduo resultante foi reprecipitado usando uma mistura 10:1 Hx / Et_2O . Os resultantes brancos precipitados foram isolados por vácuo filtrado para fornecer 1,98 g (40 % rendimento) de produto de amidina. GCMS $m/z = 317$ [M^+].

Exemplo 18c

15 *Preparação de 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-isopropyl-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster*



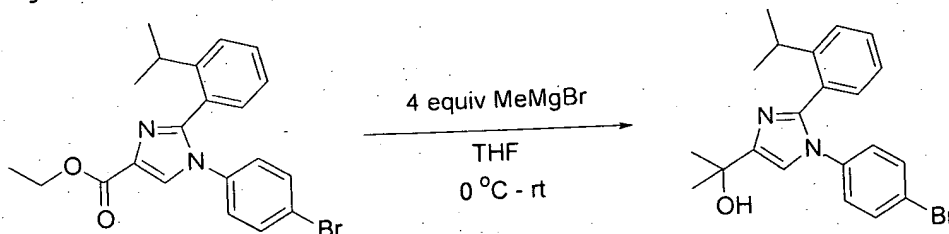
20 Em um frasco de fundo redondo de 250 mL fixado com condensador foi adicionado N-(4-Bromo-fenil)-2-isopropil-benzamidina (1,94 g, 6,11 mmol), etil bromopiruvato (1,54 mL, 12,2 mmol), sódio bicarbonato (1,02 g, 12,2 mmol), e iso-propanol (45 mL). A massa de reação foi aquecida até 80 °C por aproximadamente 2 h. A solução da reação foi decantada dentro de um frasco de fundo redondo limpo e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em ácido acético (25 mL), e a solução foi movimentada até refluxo

25 por aproximadamente 2 h. A solução foi concentrada a vácuo, e o resíduo do produto foi colocado em EtOAc (200 mL) e lavado com aq NaCl (200 mL x 2) e aq NaHCO_3 (100 mL). A fase orgânica foi dividida, secada sob Na_2SO_4 , filtrada, concentrada, e cromatografada

através de uma coluna de 40 g SiO₂ usando um gradiente móvel de 100 % Hx para 70 % EtOAc para fornecer 1,90 g (75 % rendimento) do composto intitulado MS (ES): 414.0 [M+H]⁺.

Exemplo 18d

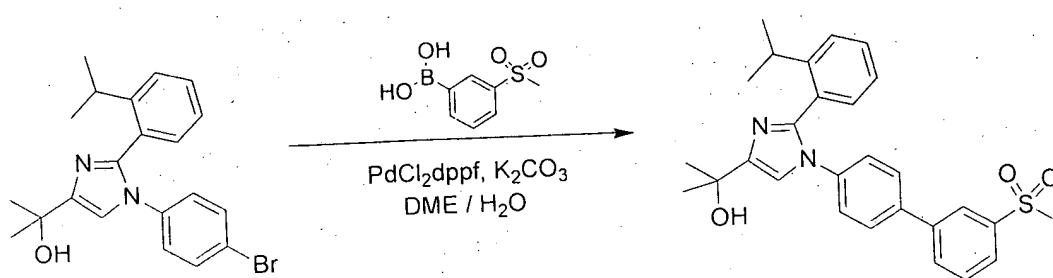
5 Preparação de 2-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-isopropil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol



Em um frasco de fundo redondo, N₂ secado e purificado, contendo 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-isopropil-fenil)-1H-imidazol-4-carboxilic ácido etil éster (1,87 g, 4,52 mmol) foi adicionado anidro THF (55 mL). A solução foi resfriada para 0 °C antes da adição de uma solução de 10 3,0 M metilmagnésio bromide (5,3 mL). A reação foi agitada 1 h à temperatura ambiente antes, para extinção com aq NH₄Cl (30 mL). A fase orgânica foi dividida, secada sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi cromatografado através de uma 15 coluna SiO₂ usando um gradiente móvel de 100 % Hx para 80 % EtOAc para fornecer 1,19 g (66 % rendimento) de 369-45.

Exemplo 18e

15 Preparação de 2-[2-(2-Isopropil-fenil)-1-(3'-metasulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol



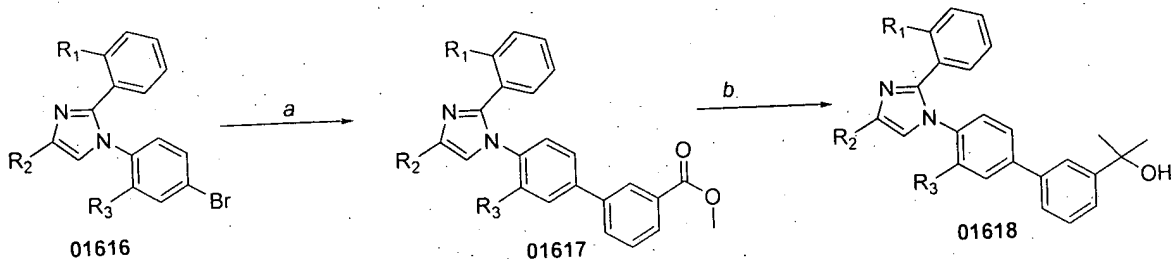
Em um frasco de fundo redondo de 50 mL com coluna de Vigreux e barra magnética 20 movimentada foi adicionado 2-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-isopropil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol (297 mg, 743 μmol), 3-metilsulfonilfenil boronic ácido (193 mg, 968 μmol), PdCl₂dppf (60 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (310 mg, 2,23 mmol), 1,2-dimethoxiethane (14 mL) e H₂O (4 mL). A solução da reação foi movimentada até a temperatura de 80 °C por 2 h. A solução da reação foi diluída com EtOAc (150 mL) e filtrada através de um Celite acolchoado e um funil 25 Buchner para remover o consumido PD. O filtrado foi transferido para um separador e lavado com aq NH₄Cl (100 mL) e aq NaCl (100 mL). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄.

filtrada, concentrada no Rotavapor e cromatografada através de uma coluna de 25 g SiO₂ usando a fase gradiente móvel de 100 % Hx para 90 % EtOAc para fornecer 303 mg (86 % rendimento) do composto intitulado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,85 (sept, 1H), 1,50 (6H), 0,96 (d, 6H); MS (ES): 475,4 [M+H]⁺, 497,5 [M+Na]⁺.

Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar com a descrita no procedimento experimental Exemplo 18:

- 2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 489,4 [M+H], 511,4 [M+Na]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 509,3, 511,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 489,3, 511,4 [M+Na]⁺
- 15 • 2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 503,4 [M+H]⁺

Esquema 16



(a) Suzuki Coupling; (b) 4 equiv MeMgBr, toluene

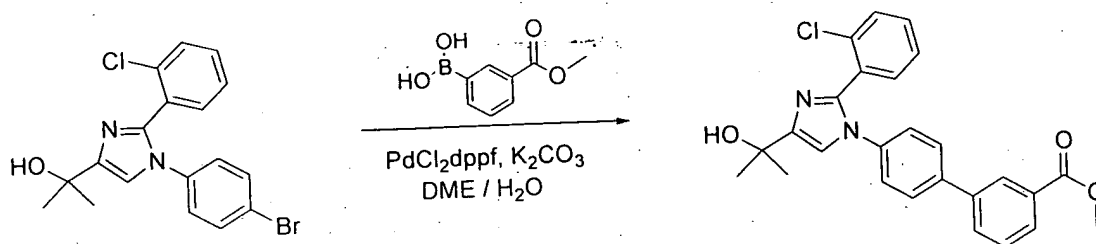
Em geral, compostos da fórmula (01618) podem ser sintetizados como mostrado no Esquema 16. O processo envolve uso de um metiléster substituído D-ring composto, tais como descrito com o composto (01617). O D-ring éster (01617) pode ser convertido para um composto dimetilcarbinol (01618) por reação com um molar de excesso de metilmagnésio bromide. A transformação pode ser portadora quando R₂ é grupo éster de carbinol. Quando R₂ é um grupo éster, quatro equivalentes de metilmagnésio bromide pode ser usado para preparar o *bis*-carbinol versão do composto (01618).

Exemplo 19

2-{2-(2-Cloro-fenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}-propan-2-ol

Exemplo 19a

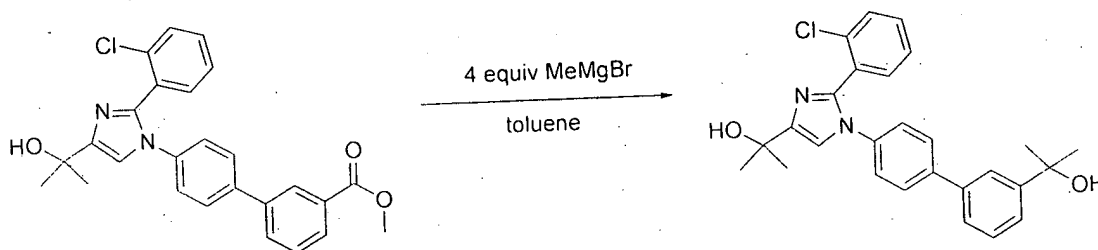
Preparação de 4'-[2-(2-Cloro-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazol-1-il]-bifenil-3-carboxílico
ácido metil éster



- 5 Em um frasco de fundo redondo de 50 mL com coluna Vigreux e barra magnética movimentada foi adicionado 2-[1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol (275 mg, 702 μmol), 3-metoxycarbonilfenil ácido boronic (164 mg, 913 μmol), PdCl₂dppf (51 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (290 mg, 2,11 mmol), 1,2-dimethoxyethane (13 mL) e H₂O (1,5 mL). A solução da reação foi movimentada até a temperatura de 70 °C por aproximadamente 2 h.
- 10 A solução da reação foi diluída com EtOAc (150 mL) e filtrada através de um Celite acolchoado e funil Buchner para remover o consumido PD. O filtrado foi transferido para um funil separador e lavado com aq NH₄Cl (100 mL) e aq NaCl (100 mL). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄, de filtrada, concentrada no Rotavapor e cromatografada através de uma coluna 25 g SiO₂ usando a fase de gradiente móvel de 100 % Hx para 90 % EtOAc
- 15 para fornecer 122 mg (39 % rendimento) de produto. MS (ES): 446,3, 448,3 [M+H]⁺.

Exemplo 19b

Preparação de 2-[2-(2-Cloro-fenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol



- 20 Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, N₂ secado e purificado foi adicionado 4'-[2-(2-Cloro-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazol-1-il]-bifenil-3-carboxílico ácido metil éster (100 mg, 225 μmol), anidro e tolueno (7 mL). Para a solução a 0 °C foi adicionado uma solução 1,4 M de metilmagnésio bromide (640 μL). A reação da solução foi movimentada até a temperatura ambiente por aproximadamente 1h. A reação foi extinta pela adição de aq
- 25 NH₄Cl (20 mL). A fase orgânica foi dividida, secada sob Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a *vácuo*. O resíduo bruto foi cromatografado através de uma coluna de 12 g SiO₂ usando um

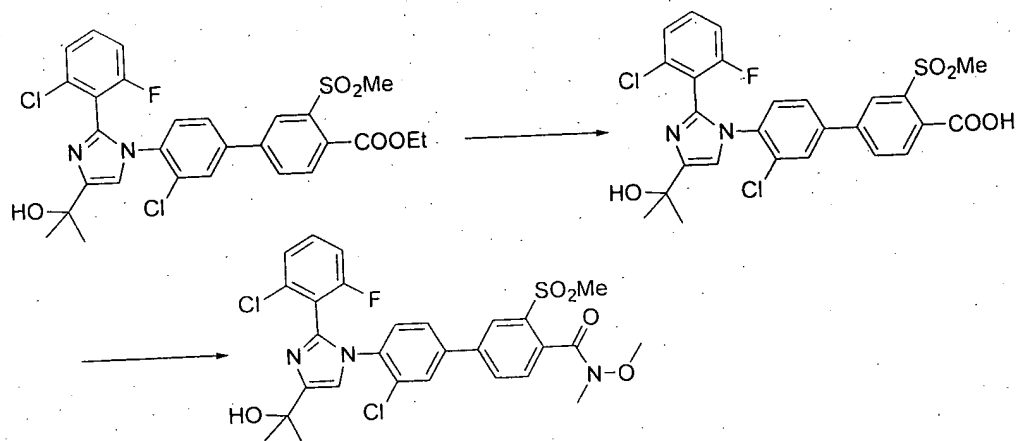
gradiente de 100 % Hx para 100 % EtOAc para fornecer 45 mg (45 % rendimento) do composto intitulado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,48-7,38 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 1,73 (s, 6H), 1,62 (s, 6H); MS (ES): 447,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 469,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5 Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar como descrita no procedimento experimental do Exemplo 19:

- 1-(3-cloro-3'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il)-2-(2,6-Diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamide; MS (ES): 572,3, 574,3, 576,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 2-{2-(2,3-Diclorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Exemplo 20

Preparação de 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-N-metil-N-(metiloxi)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide.



15 Etil 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilato foi preparado como descrito no Exemplo 9. Dentro de um frasco de 500 mL foi pesado 11,19 g (18,92 mmol) de éster, 100 mL de THF, 100 mL de metanol e 19,0 mL de 3,0 M LiOH-H₂O. A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por 21 h então foi concentrado a *vácuo*. O resíduo foi tratado com etil acetil e 1,0 M HCl e a suspensão resultante foi filtrada de sólidos. O filtrado foi colocado dentro de um funil separador e o etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secado (Na_2SO_4), e concentrado a *vácuo*. Os sólidos coletados por filtração foram adicionados e os sólidos combinados foram secados sob alto vácuo para fornecer 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-ácido carboxílico como um

20

25 sólido incolor, rendimento: 7,36 g (69%); MS (ES): 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Também recuperado como um produto secundário menor foi 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metilethenyl)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilic ácido; MS (ES): 545 e 547 cada $[M+H]^+$.

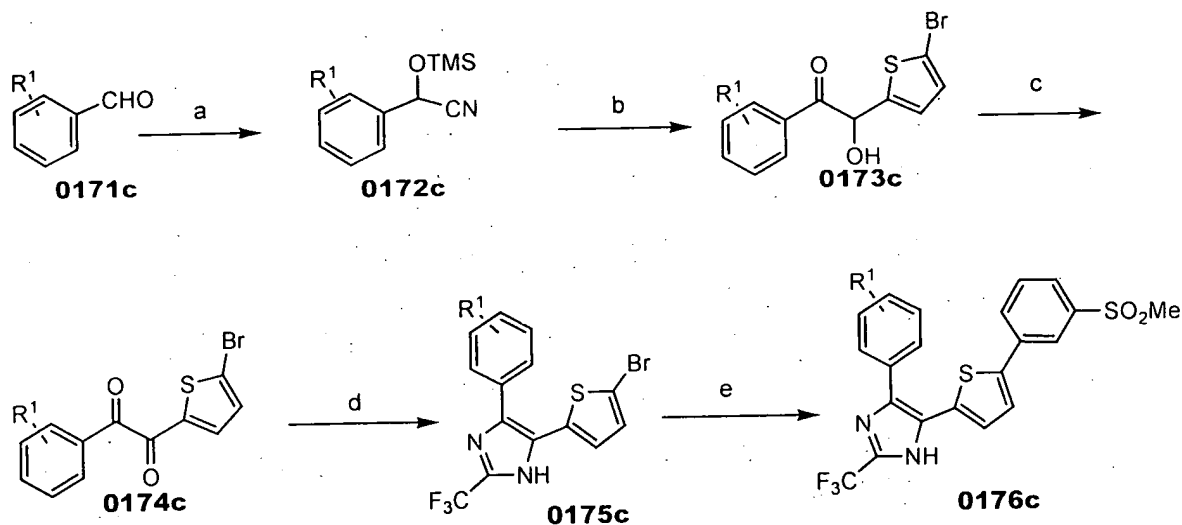
5 Dentro de um frasco de 8 mL foi pesado 68 mg (697 μmol) de *N,O*-Dimetil-hidroxilamine hidrocloreto, e 157 mg (279 μmol) de ácido. Os sólidos foram então tratados com 710 μL de a 0,5 M *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio hexafluorofosfato solução em DMF e 200 μL de diisopropil etil amine foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 h então foi lavada dentro de um funil separador com etil acetil e 1 M HCl. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secada (Na_2SO_4), e concentrada a *vácuo*. O produto foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage, 12,5 x 150 mm SiO_2 ; eluição de gradiente de 100% hexanas de 100% etil acetil por mais de 0,5 h). Apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* para fornecer o produto como um sólido incolor, rendimento: 85 mg (47%); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,26(s, 1H), 8,19(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,15(s, 1H), 7,87(d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,72(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53(q, $J = 6$ Hz, 1H), 7,4-7,5(m, 3H), 7,31(t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,39(s, 3H), 3,32 e 3,36(each s, 3H), 2,75(s, 3H), 1,58(s, 6H); MS (ES): 606 $[M+H]^+$.

De uma maneira similar como descritos, os exemplos seguintes da invenção foram preparados por substituição de um apropriado reagente.

- 20 • 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 562 $[M+H]^+$.
- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-*N,N*-dimetil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 590 $[M+H]^+$.
- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 590 $[M+H]^+$.
- 25 • 2-{2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)-4'-(morpholin-4-ilcarbonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 632 $[M+H]^+$.
- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)-*N*-(fenilmetil)bifenil-4-carboxamide; MS (ES): 652 $[M+H]^+$.

Esquema 17

2,4,5-Trissubstituído imidazol (Isomer IId e tautomer IId)



Reações e condições: (a) TMSCN, ZnI_2 , rt; (b) 5-bromotien-2-carboxaldeído, LiHMDS, THF, $-78^\circ C$; (c) Bi_2O_3 , HOAc, $90^\circ C$; (d) NH_4OAc , $CF_3CH(OEt)(OH)$, AcOH, refluxo; (e) $ArB(OH)_2$, K_2CO_3 , $PdCl_2(dppf)$, DME/ H_2O , $80^\circ C$.

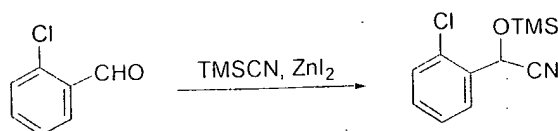
Os compostos imidazol da fórmula (0176c) são sintetizados de acordo com o croqui de seqüência no do Esquema 3. Aldeído (0171c), tais como 2-clorobenzaldeído é convertido para favorecer cianohidrin da fórmula (0172c) por reação com trimetilsilil cianide, tais como trimetilsilil cianide (TMSCN), na presença de um catalista, tal como zinco iodeto. Reação de cianohidrin (0172c) com aldeído, tal como 5-bromotien-2-carboxaldeído, sob base forte produz bezoin da fórmula (0173c). Oxidação de bezoin com um adequado oxidante, tal como óxido de bismuto fornece o dicetona da fórmula (0174c), que subsequentemente reage com amônio acetil e apropriado aldeído ou seus equivalentes tais como trifluoroacetaldeído etil hemiacetal para obter 1H-imidazol da fórmula (0175c). Em um mediador paládio reação acoplada, por exemplo uma reação Suzuki, compostos da fórmula (0175c) são então reagidos com um reagente boronato ou ácido boronic para obter compostos da fórmula (0176c) depois de procedimento padrão de isolamento.

Exemplo 21

4-(2-clorofenil)-5-(5-(3-(metilsulfonil)fenil)tien-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol

Exemplo 21a

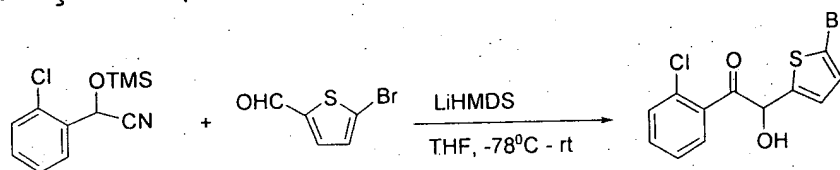
Preparação de (2-Cloro-fenil)-trimetilsilqualqueroxi-acetonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, iodeto de anidro zinco (30 mg, 0,1 mmol) foi colocado dentro de um frasco secado. A 0°C, trimetilsilicianide (5,2 g, 52,5 mmol) foi adicionado, seguido por 2-clorobenzaldeído (7,0 g, 50 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 3 h, então à temperatura ambiente por toda noite. Etil éter foi adicionado e a mistura foi lavada com água e salmoura, secada sob Na₂SO₄, e concentrada a *vácuo* para obter um óleo pardo (10,95 g, 91% rendimento), o qual foi usado diretamente para o passo seguinte sem adicional purificação. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,80 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,73 (dd, 1H).

Exemplo 21b

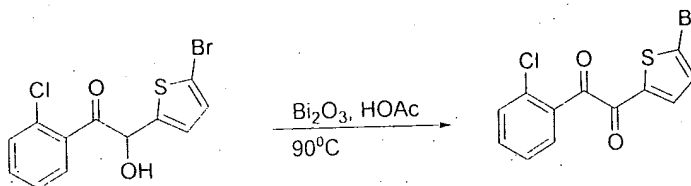
Preparação de 2-(5-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-ethanone



Sob uma atmosfera de nitrogênio, para uma solução(-78°C) coagulada de lítio bis(trimetilsilil)amida(8,05 mL, 1,0M solução in THF, 8,05 mmol) foi adicionada a solução de (2-cloro-fenil)-trimetilsilqualquerloxi-acetonitrila (1,69 g, 7 mmol) em tetrahidrofuran (10 mL) em forma de gotas por mais de 10 min. Depois de agitada por outros 30min, a solução de 5-bromotiofen-2-carboxaldeído em tetrahidrofuran (10 mL) foi adicionada em forma de gotas. A reação à temperatura de -78°C foi agitada toda a noite para atingir a temperatura ambiente, então foi extinta por adição de 3N HCl (20 mL) e aquecida a 40°C por 5 h. Depois de resfriada, a mistura foi dividida entre etil éter e água. A camada orgânica foi agitada com 1M NaOH (30 mL) por 2 h, e a camada foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sob Na₂SO₄, e concentrada a *vácuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexana/EtOAc, 8/2) para obter um óleo pardo (320 mg, 14% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4,35 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

Exemplo 21c

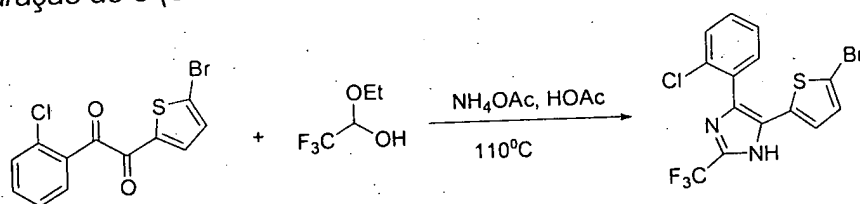
Preparação de 1-(5-Bromo-tiofen-2-il)-2-(2-cloro-fenil)-ethane-1,2-dione



A mistura de benzoin preparada como acima (316 mg, 0,95 mmol), e óxido de bismuto (560 mg, 1,2 mmol) em ácido acético (5 mL) foi aquecida a 90°C por 5 h. A mistura quente da reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado a *vácuo*. O resíduo pardo foi redissolvido dentro de metanol quente, e então filtrado. O filtrado foi evaporado para obter um óleo pardo (311 mg, 99% rendimento), que é usado diretamente para o passo seguinte sem adicional purificação. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H).

Exemplo 21d

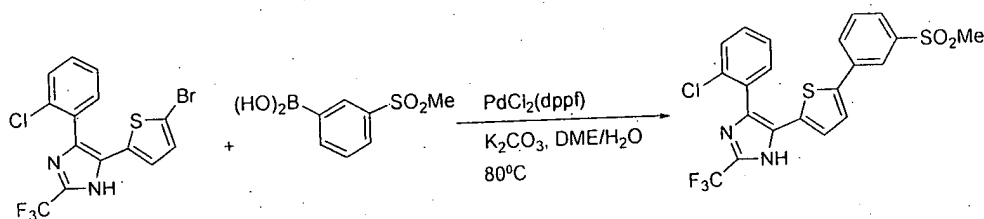
Preparação de 5-(5-Bromo-tiofen-2-il)-4-(2-cloro-fenil)-2-trifluorometil-1H-imidazol



Uma mistura de dicetona (311 mg, 0,95 mmol), amônio acetil (366 mg, 4,75 mmol), e trifluoroacetaldeído etil hemiacetal (684 mg, 4,75 mmol) em 5 mL de ácido acético foi aquecida a 110°C por 10 h sob atmosfera de nitrogênio. Todo solvente foi removido sob *vácuo*, e o resíduo foi redissolvido em dicloreometano e filtrado. O filtrado foi concentrado, e então purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexana/EtOAc, 8/2) para obter um sólido de luz rosa (141 mg, 36% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

Exemplo 21e

Preparação de 4-(2-Cloro-fenil)-5-[5-(3-metasulfonil-fenil)-tiofen-2-il]-2-trifluorometil-1H-imidazol



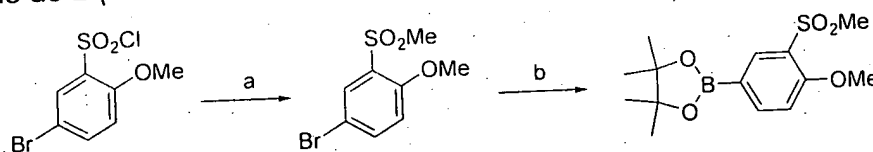
5-(5-Bromo-tiofen-2-il)-4-(2-cloro-fenil)-2-trifluorometil-1H-imidazol (70 mg, 0,17 mmol), (3-metilsulfonil) ácido fenilborônico (69 mg, 0,34 mmol), carbonato de pótássio (106 mg, 0,77 mmol), e PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (14 mg, 0,017 mmol) foi misturado com 2 mL 9:1 (v/v) DME/H₂O, então aquecida a 80°C toda noite. Todo solvente foi removido a *vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexana/EtOAc, 6/4) para obter um sólido branco (25 mg, 30% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3,07 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,81 (m, 2H), 8,10 (t, 1H), 9,65 (s, 1H).

Todos os compostos seguintes foram preparados de maneira similar usando apropriado aldeídos como materiais de partida

- 4-(2-clorofenil)-5-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-(trifluorometil)-1H-imidazol; 477,1, 479,3 [M+H]⁺;
- 5 • 4'-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]bifenil-3-sulfonamide; 478.0 [M+H]⁺;
- 3-{5-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil}benzenesulfonamide; 484.0 [M+H]⁺.

Exemplo 22

Preparação de 2-(4-methoxi-3-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane



10 a) NaHCO₃, Na₂SO₃, H₂O, 85 °C; b) Bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100 °C.

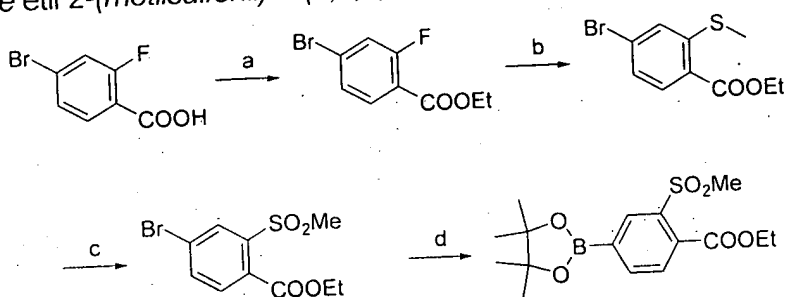
15 Dentro de um frasco 1L foi pesado 41,4 g de sódio sulfito, 29 g de sódio bicarbonato, e 175 mL de água. A suspensão foi agitada a 80-85 °C e sulfonil clorido (50 g) foi adicionado em forma de porção por mais de 3 h. O aquecimento foi continuado por 3 h então a reação foi mantida a temperatura ambiente por 3 dias. O sulfinato intermediário foi coletado por filtração com adição de água, então foi secado sob alto vácuo. Os sólidos secado (45 g) foram recolocado para um frasco 1 L junto com 28,0 g de sódio bicarbonato, 25 mL de dimetilsulfate, e 63,75 mL de água. A suspensão resultante foi aquecida a 120-125 °C, onde tornou uma solução, por 20 h então foi resfriada e lavada dentro de um funil separador com etil acetil e água. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secado (Na₂SO₄), e concentrado a vácuo. O produto foi precipitado de dicloreometano com hexanas e foi secado sob alto vácuo para fornecer o intermediário 4-Bromo-2-metasulfonyl-1-methoxy-benzene como um pó incolor, rendimento: 31,1 g (67%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,08(2, 1H), 7,69(d, J = 8 Hz, 1H), 6,96(d, J = 8 Hz, 1H), 4,00(s, 3H), 3,21(s, 3H).

25 Dentro de um frasco de 500 mL foi pesado 15,48 g (58,4 mmol) de bromide, 23 g de boronato, 21 g de pótassio acetil, 5 g de Dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) dicloreometano aduzir, e 150 mL de DMSO. A suspensão resultante foi aquecida a aproximadamente 100 °C por 20 h então foi resfriada e diluída com 200 mL de etil acetil e 200 mL de água. A suspensão foi filtrada através de celite para remover sólidos e o filtrado foi transferido para um funil separador. A fase aquosa foi separada e lavada com etil acetil. 30 O etil acetil lavado foi combinado, lavado com salmoura, foi secado (Na₂SO₄) e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por sílica gel por cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200

mm SiO₂, eluição de gradiente de 100% hexanas para 100% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo*. O produto parcialmente purificado foi dissolvido em etil acetil e foi precipitado com hexanas. O 2-(3-Metasulfonil-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolane foi recuperado como um pó fracamente amarelo, rendimento: 12,56 g (77%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,43(s, 1H), 8,01(d, J = 8 Hz, 1H), 7,03(d, J = 8 Hz, 1H), 4,02(s, 3H), 3,20(s, 3H) 1,33(s, 12H).

Exemplo 23

Preparação de etil 2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoate



10 a) EDCI, DMAP, EtOH, CH₂Cl₂, 45 °C; b) NaSMe, THF, 80 °C; c) MCPBA, CH₂Cl₂, 25 °C; d) Bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 85 °C.

Dentro de um frasco de 1 L foi pesado 24,66 g (113 mmol) de ácido, 26,5 g (138 mmol) de EDCI, 1,7 g de DMAP, 425 mL de dicloreometano, e 25 mL de etanol. A solução resultante foi aquecida a 40-45 °C por 24 h e então foi concentrada a *vácuo* para remover dicloreometano. O resíduo foi lavado dentro de um funil separador com etil acetil e 1 M HCl. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secado (Na₂SO₄) e foi concentrado a *vácuo*. O intermediário 4-Bromo-2-fluoro-benzoic ácido etil éster foi recuperado como um óleo incolor, rendimento: 24,99 g (89,8%).

20 O éster foi tratado com 12,2 g de sódio tiometilóxido e 200 mL de THF e a suspensão resultante foi aquecida a 80-85 °C por 5 h. A reação foi então concentrada para remover THF e foi lavada dentro de um funil separador com etil acetil e 1 M HCl. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secado (Na₂SO₄) e concentrado a *vácuo* produzindo o intermediário 4-Bromo-2-metilsulfanil-benzoic ácido etil éster como um sólido de luz cinza, rendimento: 27,5 g (99%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,86(d, J = 8 Hz, 1H), 7,36(s, 1H), 7,28(d, J = 8 Hz, 1H), 4,38(q, J = 7 Hz, 2H), 2,45(s, 3H), 1,39(t, J = 7 Hz, 3H).

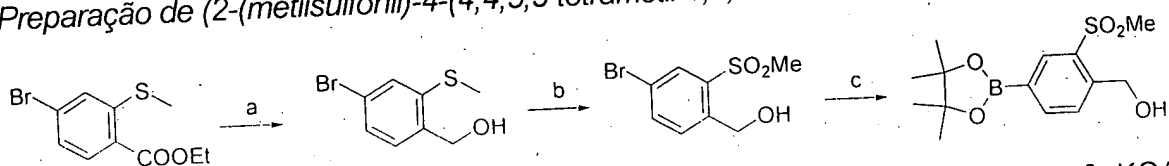
25 Dentro de um frasco de 1 L foi pesado 15g de 4-Bromo-2-metilsulfanil-ácido benzoico etil éster (54,5 mmol), 200 mL de dicloreometano, e 28g de MCPBA (77% max., Aldrich) foi adicionado em forma de porção à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por três dias e então foi concentrado a *vácuo* para remover

dicloremetano. O resíduo foi lavado dentro de um funil separador com etil acetil e 1M NaOH. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secado (Na_2SO_4), e concentrado a *vácuo*. O intermediário 4-Bromo-2-metasulfonil- ácido benzóico etil éster foi recuperado como um óleo sem cor que permaneceu cristalizado, rendimento: 16.3 g (97%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,27(s, 1H), 7,82(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60(d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,44(q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,38(s, 3H), 1,41(t, $J = 7$ Hz, 3H).

O 4-Bromo-2-metasulfonil- ácido benzóico etil éster (16,3g, 53 mmol) foi pesado dentro de um frasco com 21g de bis(pinacolato)diboron, 19g de pótassio acetil, 5g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) Dicloremetano aduzido e 150 mL de DMSO. A suspensão resultante foi aquecida a 80-85 °C por 20 h e então foi diluída com 200 mL de água, 200 mL de etil acetil, e a mistura da reação foi filtrada através de Celite para remover sólidos. O filtrado foi transferido para um funil separador e a fase aquosa foi separada e lavada com etil acetil. O etil acetil lavado foi combinado, lavado com salmoura, foi secado (Na_2SO_4) e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200mm SiO_2 , elução de gradiente de 100% hexanas para 40% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* produzindo o produto como um sólido incolor, rendimento: 12,65g (67%). ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,52(s, 1H), 8,08(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,65(d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,45(q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,33(s, 3H), 1,42(t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,35(s, 12H).

Exemplo 24

Preparação de (2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)methanol



a) LiBH_4 , THF, 85 °C; b) MCPBA, CH_2Cl_2 , 25 °C; c) Bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100 °C.

O 4-Bromo-2-metasulfonil- ácido benzóico etil éster foi preparado como descrito no Exemplo 23. Dentro de um frasco de 1L foi pesado 27,5g de éster (99,9 mmol) e 150 mL de THF. A solução de 2,0M LiBH_4 em THF (50 mL, 100 mmol) foi então adicionada e a reação foi aquecida para 80-85 °C onde permaneceu por 23h. A reação foi então removida do aquecimento e foi resfriada em um banho de gelo e foi extinta por adição de acetona. A reação foi então concentrada a *vácuo* e foi lavada dentro de um funil separador com etil acetil e 1M HCl. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, secado (Na_2SO_4), e concentrado a *vácuo*. O intermediário (4-Bromo-2-metilsulfonil-fenil)-metanol foi recuperado como um

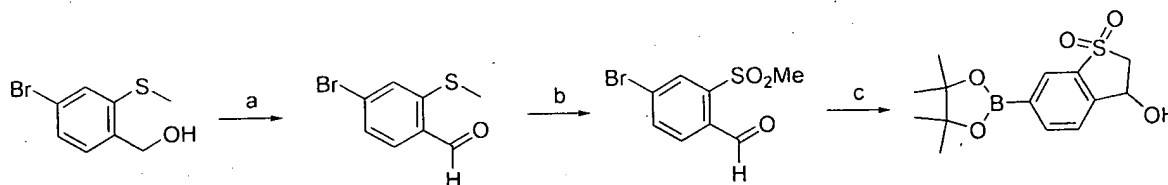
óleo incolor que permaneceu solidificado, rendimento: 25,5g (100+%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,34(m, 3H), 4,69(s, 2H), 2,50(s, 3H).

5 O álcool foi então dissolvido em 250 mL de dicloreometano, foi resfriado para 0-3 °C em um banho de gelo, 44g de ácido 3-cloroperbenzóico (77% max., Aldrich) e foi adicionado em forma de porção. A reação foi então aquecida para a temperatura ambiente, onde permaneceu por 22 h. A reação foi então concentrada a *vácuo* para remover dicloreometano e o resíduo foi lavado dentro de um funil separador com etil acetil e 1M NaOH. O etil acetil foi separado, lavado com 1M NaOH, foi secado (Na_2SO_4), e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel, cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200mm SiO_2 , elução de gradiente de 100% hexanas para 100% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* para fornecer o intermediário (4-Bromo-2-metasulfonyl-fenil)-metanol como um sólido semi-cristalino incolor, rendimento: 17,13g (65%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,18(s, 1H), 7,77(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46(d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,92(s, 2H), 3,19(s, 3H), 2,94(br s, 1H).

15 Dentro de um frasco 1L foi pesado 17,13g de bromide, 25g de bis(pinacolato)diboron, 5g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) dicloreometano aduzir 23g de pótassio acetil, e 175 mL de DMSO. A suspensão resultante foi aquecida a 98-102 °C por 18 h e então foi diluída com 200 mL de etil acetil e 200 mL de água. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite para remover sólidos e o filtrado foi transferido para um funil separador. A fase aquosa foi separada e lavada com etil acetil. O etil acetil lavado foi combinado, lavado com salmoura, foi secado (Na_2SO_4) e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel, cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200mm SiO_2 , elução de gradiente de 100% hexanas para 40% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo*. O produto parcialmente purificado foi dissolvido em dicloreometano e foi precipitado com hexanas. O [2-Metasulfonyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol foi recuperado como um pó inteiramente branco, rendimento: 8,78g (43%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,45(s, 1H), 8,04(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,57(d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,96(s, 1H), 3,17(s, 3H), 1,35(s, 6H), 1,24(s, 6H).

Exemplo 25

30 *Preparação de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzotiofene-3-ol 1,1-dioxide*



a) DMSO, oxalil clorido, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; b) MCPBA, CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$; c) Bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf), KOAc, DMSO, $100\text{ }^\circ\text{C}$.

O (4-Bromo-2-metilsulfanil-fenil)-metanol foi preparado como descrito no Exemplo 24.

- 5 Dentro de um frasco de 500 mL foi colocado 220 mL de dicloreto de metano e 5,66 mL de oxalil clorido sob nitrogênio. A solução foi resfriada entre -70 e $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e 9,80 mL de DMSO, foi adicionado em forma de gotas. A suspensão resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 15 minutos.
- 10 A solução de álcool (10g, 42,9 mmol) em 30 mL de dicloreto de metano foi preparada e adicionada para a suspensão via cânula. A reação foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 0,5 h então 30 mL de trietil amine foi adicionado via seringa. A reação foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 minutos e então foi extinta por adição de amônio clorido saturado. A mistura foi lavada dentro de um funil separador com adição de água e dicloreto de metano. O dicloreto de metano foi separado, secado (Na_2SO_4), e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200mm SiO_2 , eluição de gradiente de 100% hexanas para 20% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* para fornecer o
- 15 produto como um sólido amarelo limão, rendimento: 6,78g (88% baseado em material de partida recuperado). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10,19(s, 1H), 7,65(d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,40-7,45(m, 2H), 2,50(s, 3H).

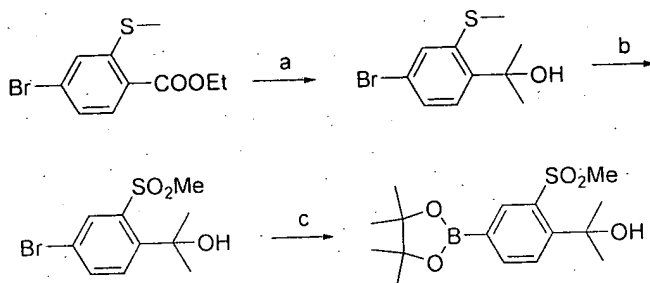
- 20 Dentro de um frasco 250 mL foi pesado 6,78g (25,8 mmol) de aldeído e 60 mL de dicloreto de metano. A reação foi resfriada para $0-3\text{ }^\circ\text{C}$ em um banho de gelo e 10g de MCPBA (77% max., Aldrich) foi adicionado em forma de porção. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente onde permaneceu por 21 h. A reação foi então concentrada a *vácuo* para remover o dicloreto de metano e foi lavada dentro de um funil separador com etil acetil e 1M NaOH. O etil acetil foi separado, lavado com 1M NaOH, salmoura, foi secado (Na_2SO_4), e foi
- 25 concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage, 45 x 150 mm SiO_2 , eluição de gradiente de 100% hexanas para 20% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* para fornecer o produto como um sólido incolor, rendimento: 5,32g (89%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1,71(s, 1H), 8,30(s, 1H), 7,95(s, 2H), 3,29(s, 3H).

- 30 Dentro de um frasco 250 mL foi pesado 5,32g (20,2 mmol) de aldeído, 7,13 g de póssio acetil, 7,85g de bis(pinacolato)diboron, 1,88g de dicloro[1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) dicloreto em metano aduzir, e 55 mL de DMSO. A suspensão resultante foi aquecida a 98-102 °C por 20 h e então foi diluída com 100 mL de etil acetil e 100 mL de água. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite para remover sólidos e o filtrado foi transferido para um funil separador. A fase aquosa foi separada e lavada com etil acetato. O etil acetato lavado foi combinado, lavado com salmoura, foi secado (Na₂SO₄) e concentrado *a vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200mm SiO₂, eluição de gradiente de 100% hexanas para 40% etil acetil sob 0,5 h). As apropriadas frações foram combinadas e concentradas *a vácuo*. O produto parcialmente purificado foi dissolvido em dicloreto de metano e foi precipitado com hexanas. O 1,1-Dioxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzotiofen-3-ol foi recuperado como um pó de cor bronzada, rendimento: 1,88g (30%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,21(s, 1H), 8,08(d, J = 8 Hz, 1H), 7,64(d, J = 8 Hz, 1H), 5,49(m, 1H), 3,80(dd, J = 7, 13 Hz, 1H), 3,45(dd, J = 5, 13 Hz, 1H), 2,79(d, J = 8 Hz, 1H), 1,34(s, 12H).

Exemplo 26

Preparação de 2-(2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol



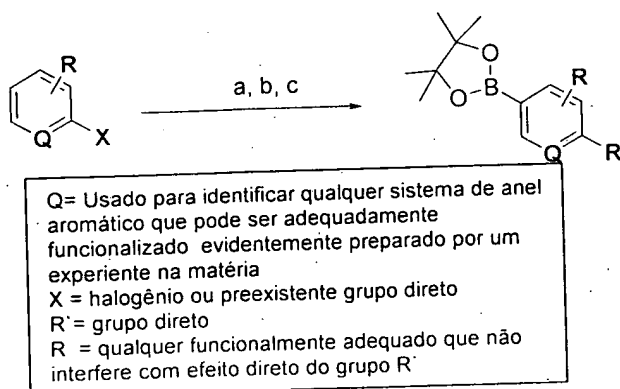
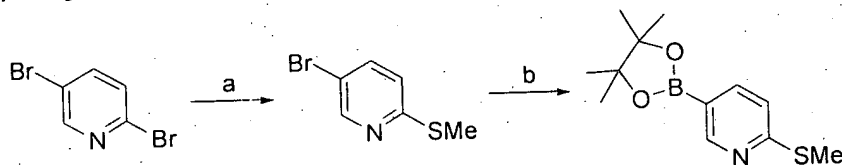
a) MeMgBr, THF, -78 °C; b) MCPBA, CH₂Cl₂, 50 °C; c) Bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100 °C.

O 4-Bromo-2-metilsulfonil-ácido benzóico etil éster foi preparado como descrito no Exemplo 25. Dentro de um frasco de 500 mL foi pesado 10,2g (37.1 mmol) de éster e 100 mL de anidro THF. A solução resultante foi resfriada para -78 °C e 80 mL de 1,4M MeMgBr em THF (Aldrich) foi adicionado em forma de porção. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente onde permaneceu por 3 h. A reação foi então extinta por adição de saturado amônio clorido e a mistura foi lavada dentro de um funil separador com etil acetil e amônio clorido saturado. O etil acetil foi separado, lavado com salmoura, foi secado (Na₂SO₄), e concentrado *a vácuo*. O intermediário 2-(4-Bromo-2-metilsulfanil-fenil)-propan-2-ol foi colocado dentro dos subseqüentes passos sem purificação adicional.

O álcool bruto foi dissolvido em 100 mL de dicloreometano, foi resfriado para 0-3 °C em um banho de gelo, e 20g de MCPBA (77% max., Aldrich) foi adicionado em forma de porção. A reação foi então removida para um banho de óleo onde foi aquecida a aproximadamente 50 °C por 18 h. A reação foi então resfriada e concentrada a *vácuo* para remover dicloreometano. O resíduo foi lavado dentro de um funil separador com etil acetil e 1M NaOH. O etil acetil foi separado, lavado com 1M NaOH, salmoura, foi secado (Na₂SO₄), e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage 45 x 150mm SiO₂, elução de gradiente de 100% hexanas para 40% etil acetil por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* produzindo o intermediário 2-(4-Bromo-2-metasulfonil-fenil)-propan-2-ol como um sólido incolor, rendimento: 10,02g (92% para ambos os passos). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,33(s, 1H), 7,68(d, J = 8 Hz, 1H), 7,33(d, J = 8 Hz, 1H), 3,41(s, 3H), 1,76(s, 1H), 1,69(s, 6H).

Dentro de um frasco de 500 mL foi pesado 9,88g (33,7 mmol) de bromide, 12g de pótassio acetil, 13,1 g de bis(pinacolato)diboron, 3g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) Dicloreometano aduzir, e 90 mL de DMSO. A suspensão resultante foi aquecida a 98-102 °C por 20 h então foi diluída com 200 mL de etil acetil e 200 mL de água. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite para remover sólidos e o filtrado foi transferido para um funil separador. A fase aquosa foi separada e lavada com etil acetato. O etil acetato lavado foi combinado, lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado a *vácuo*. O resíduo foi purificado por sílica gel cromatografia de flash (Biotage, 65 x 200mm SiO₂, elução de gradiente de 100% hexanas para 100% etil acetato por mais de 1 h). A apropriada fração foi combinada e concentrada a *vácuo* produzindo o 2-[2-Metasulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol como um sólido cinza, rendimento: 10g (87%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,61(s, 1H), 7,96(d, J = 8 Hz, 1H), 7,45(d, J = 8 Hz, 1H), 3,39(s, 3H), 1,70(s, 6H), 1,34(s, 12H).

Vários diferentes boronatos podem ser sintetizados pelo processo geral descrito no Esquema 18 e exemplificado no Exemplo 27. Um substrato aromático adequado, tais como um 2-halopiridina, pode reagir para produzir um intermediário com um 'direto' grupo ligado. Desta maneira, um sistema pode então ser halogenado para permitir um halógeno ordenado. Desta maneira, um sistema pode então ser convertido para um boronato, usando processos tais como estes descritos abaixo. Alternativamente, vários intermediários comercialmente avaliados podem ser usados, tais como 2,4-dibromo-3-metilpiridina, 4-Bromo-2-clorpirimidine, e vários substituídos anéis de benzeno.

641
1**Esquema 18****Exemplo 27***Preparação de 2-(metiltio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina*

5
 Condição de Reação a) NaSMe, DMF, 160 °C; b) Bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 80 °C.

10
 2,5-Dibromo-piridina (3,0g, 12,7mmol) e sódio tiometilóxido (0.84g, 12mmol) foi dissolvido em 18ml anidro *N, N*-dimetilformamide. A mistura foi aquecida a 160°C sob nitrogênio por 6 h. Depois resfriada a temperatura ambiente, água e etil acetato foi adicionado para a mistura da reação. A camada aquosa foi extraída com etil acetato várias vezes. O combinado extraído foi lavado com salmoura, secado por sulfato de sódio, e concentrado a *vácuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (0→6% EtOAc/Hexana) para obter 5-Bromo-2-metilsulfanilpiridina como um sólido branco (2,18g, 84% rendimento). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 7,09 (dd, 1H, *J*=0,7, *J*=8,6), 7,59 (dd, 1H, *J*=2,4, *J*=8,6), 8,50 (m, 1H).

15
 20
 25
 Catalisador paládio ([1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocene]Dicloropaládio (II) complexo com dicloremetano (1:1), 167mg, 0,21mmol), pótassio acetato (1,81g, 18,5mmol, Aldrich), e bis(pinacolato)diboron (1,56g, 6,1mmol) foi colocado dentro de um frasco e desgaseificado com fluxo de nitrogênio por 20min. Em um frasco separado, 5-bromo-2-metilsulfanilpiridina (no. (2)) (836mg, 4,1mmol) foi dissolvido em 8ml anidro DMSO e desgaseificado com fluxo de nitrogênio por 20min. Esta solução DMSO foi adicionada para o frasco "catalisador" e então aquecida a 80°C durante toda a noite. Depois resfriada para a temperatura ambiente, água e etil acetato foi adicionado para a mistura da reação. A camada aquosa foi extraída com etil acetato. O combinado orgânico produzido foi lavado com salmoura, secado sob

sulfato de sódio, e concentrado a *vácuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica gel (10→30% EtOAc/Hexana, 0,25% Et₃N em hexana) para obter o 2-Metilsulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina como um óleo incolor (1g, 97% rendimento). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 2,58 (s, 3H), 7,16 (dd, 1H,

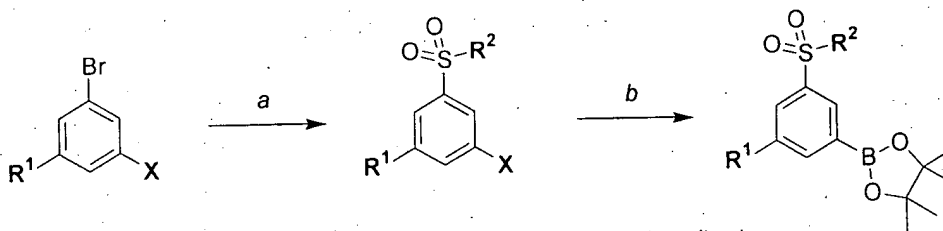
5 $J=1, J=8$), 7,83 (dd, 1H, $J=1,8, J=8$), 8,50 (dd, 1H, $J=1,7, J=1$)

De uma maneira similar, os exemplos seguintes da invenção foram preparados por substituição de um apropriado reagente.

• 2- Metilsulfanil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 2,24 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 7,64 (d, $J=0,8, 1H$), 8,63 (d, $J=1, 1H$).

10 • 2- Etilsulfanil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 1,38 (t, $J=7,4, 3H$), 2,22 (s, 3H), 3,23 (q, $J=7,4, 2H$), 7,64 (d, $J=0,8, 1H$), 8,61 (d, $J=1,0, 1H$). MS (ES): 280,2, 282,1 [M+H]⁺.

Esquema 19



R¹ = any functionality that will not prevent the described chemistry from occurring

R² = alkyl, aryl, or other appropriate attachments

X = halogen

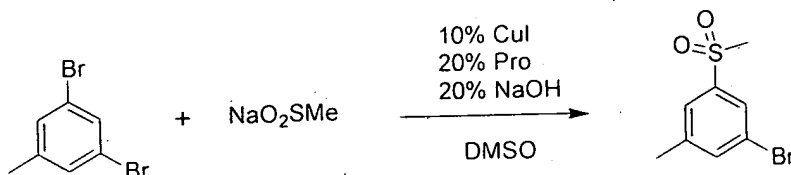
15 a) NaO₂SR², 10 mol% CuI, 20 mol% proline, 20 mol% NaOH, DMSO, μW 210°C; b) bis(pinacolato)-diboron, KOAc, Cl₂Pd(dppf), DMSO, μW 130°C.

20 Em geral, compostos da fórmula 1,3- (ou 3,5-) dissubstituíveis sistemas podem ser preparados como descrito no Esquema 19. A dibromoarene pode reagir com um sal de ácido de sódio sulfinico (NaO₂SR²) na presença de iodeto de cobre catalítico e o sal de sódio de prolina à temperatura elevada para obter a correspondente sulfona. Estes intermediários então podem ser convertidos no correspondente arilboronate ou ácido borônico sob condição padrão evidente para um experiente na matéria.

Exemplo 28

25

Preparação de 1-bromo-3-metasulfonil-5-metil-benzene

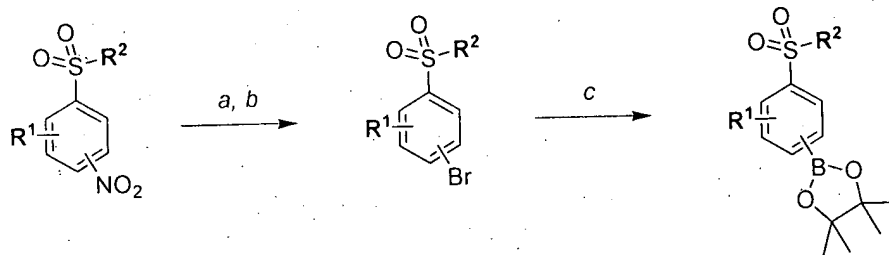


5 A mistura de 3,5-dibromotolueno (2g, 8mmol), sódio metano sulfinato (0,92g, 9mmol), copper(I) iodeto (152 mg, 0,8 mmol), prolina (0,18 g, 1,6 mmol) e sódio hidróxido (64 mg, 1,6 mmol) in DMSO (15 mL, anhid) foi aquecida em uma unidade de microonda (Biotage Initiator™) a 210°C por 20 min. A reação foi repetida duas ou mais vezes e a mistura das reações foram combinadas, diluídas com H₂O e extraída com EtOAc. O combinado extraído foi lavado com H₂O e salmoura, então secado (Na₂SO₄), concentrado e purificado por cromatografia (silica, EtOAc/Hex, 0:100 to 40:60) para obter o composto intitulado (1,2g, 20% rendimento combinado) como um sólido branco. GC-MS(EI): 248, 250.

10

2-(3-Metasulfonil-5-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolane foi preparado de 1-bromo-3-metasulfonil-5-metil-benzene em uma maneira similar como síntese de outro boronato previamente descrito.

Esquema 20.



15

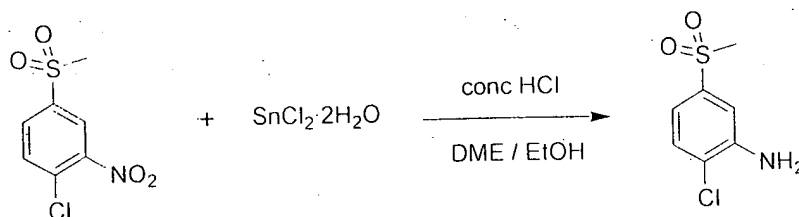
a) SnCl₂·2H₂O, conc HCl, DME/EtOH; b) NaNO₂, 48% HBr, H₂O; então CuBr; c) bis(pinacolato)-diboron, KOAc, Cl₂Pd(dppf), DMSO, μW 130°C.

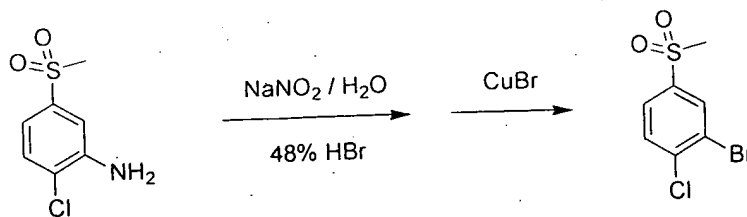
20

Em geral, vários diferentes boronatos podem ser preparados como descrito no Esquema 20. Um nitroarene pode ser reduzido sob condições padrão tais como com estanho clorido, para rendimento do correspondente arilamine, que pode ser convertido para o correspondente bromoarene via reação Sandmeyer. Aril bromides podem facilmente ser convertidos para boronatos usando condições evidentes para um experiente na matéria.

Exemplo 29

Preparação de 2-bromo-1-cloro-4-metasulfonil-benzene





5 Para uma mistura agitada de 1-cloro-4-metasulfonil-2-nitrobenzene (5,2g, 22 mmol) e 3:4 DME/EtOH (77 mL) foi adicionado em forma de gotas a solução de estanho(II) clorido dihidrato (15,3g, 68 mmol) em 9N HCl (36 mL). Depois de 3 h, a mistura da reação foi despejada no gelo e tratada com 10% NaOH até o pH 11 sendo concluída. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (4 x 75 mL) e o combinado extraído foi lavado com salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer o composto intitulado (4,5 q, quant) como um sólido branco, que foi usado sem purificação no passo seguinte GC-MS(EI): 205.

10 Para uma massa de 2-cloro-5-metasulfonil-aniline (4,5g, 21,9 mmol) em 48% HBr (12 mL) a 0°C foi adicionada em forma de gotas uma solução de sódio nitrito (2,28g, 33 mmol) em H_2O (8 mL) a uma razão que a temperatura nunca exceda 5°C . A mistura amarela resultante foi movimentada por 20 min a 0°C e então trocada com cobre(I) bromide (3,3g, 23 mmol). Depois de 30 min a mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL) e o combinado extraído foi lavado sucessivamente com NH_4Cl , 3N HCl e salmoura, então secado (Na_2SO_4) e concentrado sob reduzida pressão. O resultante resíduo foi purificado por cromatografia (silica, EtOAc/Hex, 0:100 to 50:50) para obter o composto intitulado (4,92g, 83%) como um sólido branco GC-MS(EI): 268, 270.

20 2-(2-Cloro-5-metasulfonil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolane foi preparado de 2-bromo-1-cloro-4-metasulfonil-benzene em uma maneira similar como síntese de outro boronato previamente descrita.

Exemplo 30

Os compostos seguintes da invenção, nas Tabelas 1 e 2, foram preparados de acordo com um dos anteriores Exemplos de 1 a 29.

Tabela 1

Cp d #	Estrutura	Nome
1		2-(2-(2-fluorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
2		2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)benzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
3		2-(2-(2-clorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4		2-(2-(2-clorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5		2-(2-(2-clorobenzil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6		2-(2-(2,6-diclorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
7		2-(2-(2,6-diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8		2-(2-(2,6-diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
9		2-(2-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10		2-(2-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
11		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
12		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13		3-(2-(2-clorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
14		3-(2-(2-clorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
15		3-(2-(2-clorobenzil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
16		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
18		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

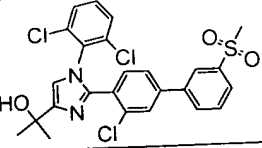
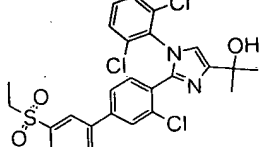
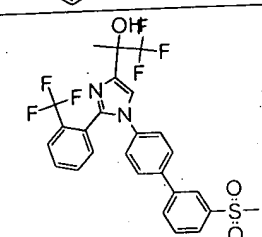
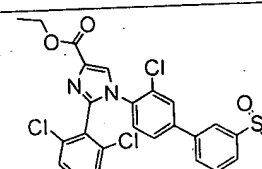
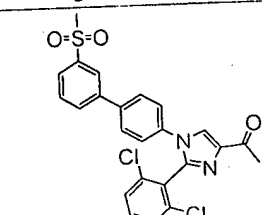
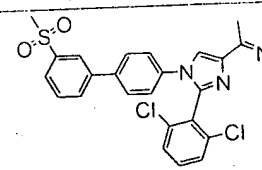
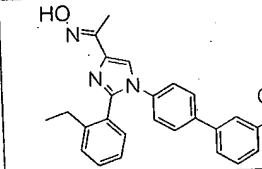
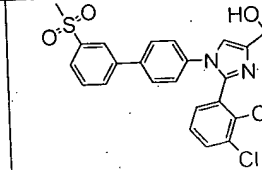
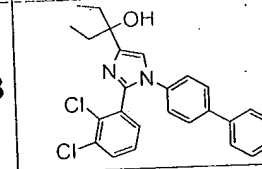
Cp d #	Estrutura	Nome
19		2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
20		2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
21		2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
22		2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
23		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
24		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
25		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
26		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
27		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

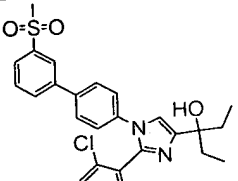
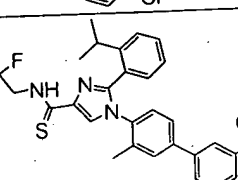
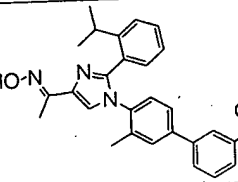
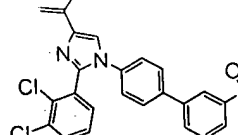
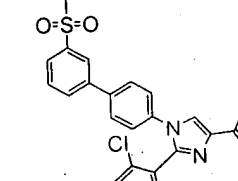
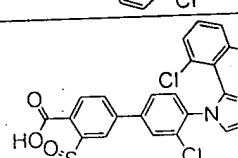
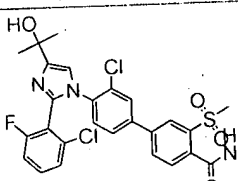
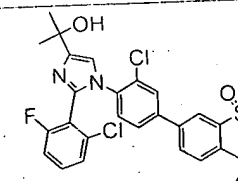
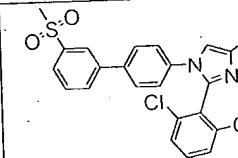
Cp d #	Estrutura	Nome
28		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
29		2-(2-(2-clorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
30		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(naftalen-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
31		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(naftalen-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
32		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(naftalen-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
33		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(isoquinolin-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
34		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(isoquinolin-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
35		2-(2-(isoquinolin-5-il)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
36		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-2-(isoquinolin-5-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
37		2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
38		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
39		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
40		2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
41		2-(1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
42		2-(2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
43		2-(2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
44		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(metilsulfonyl)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
45		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
46		1-(2,5-diclorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;
47		1-(2-clorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;
48		metil 4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metilfenil)acetate;
49		5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etiltio)-3-metilpiridine;
50		5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etilsulfonyl)-3-metilpiridine;
51		5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonyl)piridine;
52		4-(5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}piridin-2-il)morfoline;
53		1,1-dimetiletil 4-(5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}piridin-2-il)piperazine-1-carboxilate;

Cp d #	Estrutura	Nome
54		1-(5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}piridin-2-il)piperazine;
55		5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etiltio)-3-metilpiridine;
56		5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonil)piridine;
57		5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etilsulfonil)-3-metilpiridine;
58		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
59		2-(1-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
60		2-(2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropil-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
61		2-(1-(2-isopropilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
62		2-(2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
63		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
64		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
65		2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
66		2-(2-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
67		1,1,1-trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
68		etil 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazole-4-carboxilate;
69		1-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone;
70		(E)-1-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone oxime;
71		(E)-1-(2-(2-etilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone oxime;
72		3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
73		3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;

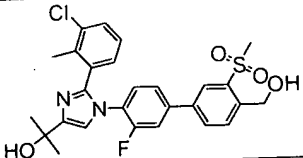
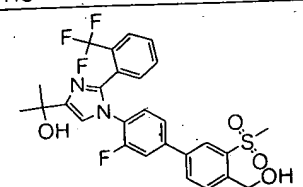
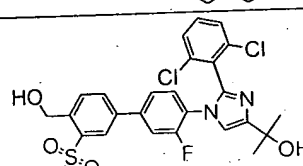
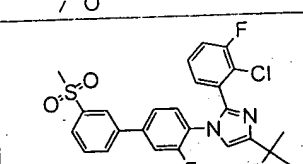
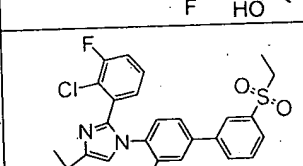
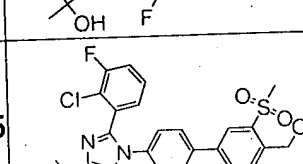
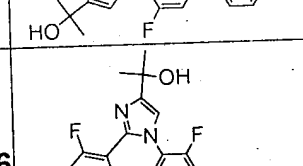
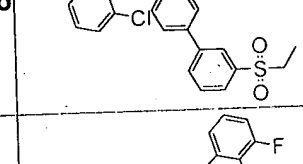
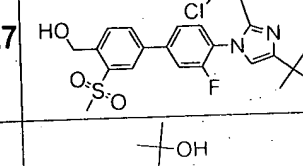
Cp d #	Estrutura	Nome
74		3-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
75		2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carbotioamide;
76		(E)-1-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanone oxime;
77		2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazole;
78		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazole;
79		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilic acid;
80		N-benzil-3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide;
81		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-etil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide;
82		2-(2,6-diclorofenil)-N-etil-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazole-4-carboxamide;

Cp d #	Estrutura	Nome
83		(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanone;
84		2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazole-4-carboxamide;
85		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide;
86		2-(2,6-diclorofenil)-N,N-dietyl-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazole-4-carboxamide
87		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide;
88		2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazole-4-carboxamide;
89		2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide;
90		2-(2-(2-(dimetilamino)-6-fluorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
91		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
92		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
93		2-(2-(2-etilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
94		2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
95		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
96		2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
97		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
98		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
99		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
100		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
101		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
102		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
103		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
104		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide;
105		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
106		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
107		2-(1-(2'-cloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
108		4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilbifenil-3-sulfonamide;
109		2-(1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
110		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

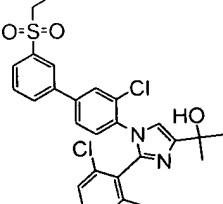
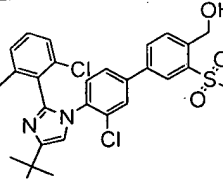
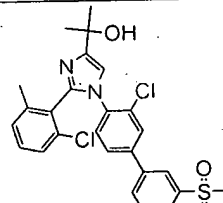
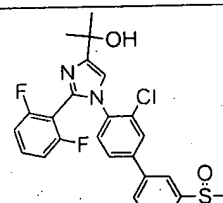
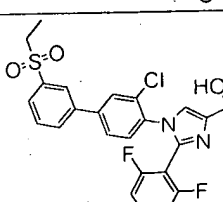
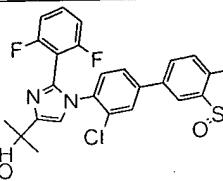
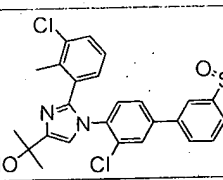
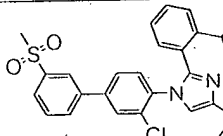
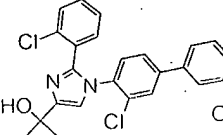
Cp d#	Estrutura	Nome
111		2-(1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
112		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
113		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
114		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
115		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
116		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
117		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
118		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
119		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
120		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
121		2-(1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
122		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
123		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
124		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
125		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
126		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
127		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
128		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
129		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
130		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
131		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
132		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
133		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
134		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
135		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
136		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d#	Estrutura	Nome
137		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
138		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
139		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
140		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
141		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
142		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
143		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
144		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
145		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
146		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
147		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-chloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
148		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
149		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
150		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
151		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-chloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
152		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-chloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
153		2-(2-(2-chloro-3-fluorofenil)-1-(3-chloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
154		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
155		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
156		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
157		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
158		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
159		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
160		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
161		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
162		2-(3'-cloro-4'-(2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
163		2-(1-(3-cloro-4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
164		2-(3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol;
165		etil 3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilate;
166		(3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)(morpholino)metanone;
167		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamide;
168		2-(1-(3-cloro-5-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
169		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)-5-metilbifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
170		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3-etil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
171		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
172		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
173		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
174		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
175		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
176		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
177		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
178		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
179		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
180		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
181		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
182		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
183		2-(1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
184		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
185		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
186		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
187		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
188		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
189		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
190		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
191		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
192		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
193		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
194		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
195		2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
196		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
197		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
198		2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
199		2-{1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
200		2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
201		2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
202		2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
203		2-{1-(2',3'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
204		2-(1-{4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
205		2-{1-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
206		2-{1-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
207		2-{1-(2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
208		2-{1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
209		2-{1-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
210		2-{1-(4-pyrimidin-5-ilfenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
211		2-{1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
212		2-{1-[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
213		2-{1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
214		2-{1-[4'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
215		2-{1-[4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
216		2-{1-(2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
217		2-{1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
218		2-{1-(2'-cloro-6'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
219		2-{1-[5'-cloro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
220		2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
221		2-{1-[2'-(metilthio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
222		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilic acid;
223		2-{1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
224		2-(1-{4-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
225		2-(1-{4-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
226		2-{1-(3'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
227		2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
228		etil 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilato;
229		2-{1-(4-{2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il}fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
230		2-{1-[3'-cloro-4'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
232		2-{1-[2'-fluoro-3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
233		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamido;
234		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamido;
235		2-(1-{4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
236		2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
237		2-{1-(4'-propilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
238		2-{1-[4'-(etiloxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
239		2-(1-{2'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
240		2-(1-{3'-cloro-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
241		2-{1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
242		2-{1-[4'-(metilthio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
243		2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
244		2-{1-[3'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
245		2-{1-(4'-etilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
246		2-{1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
247		2-{1-(3',4'-dichlorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
248		2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
249		2-{1-(4-naftalen-2-ilfenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
250		2-{1-[3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
251		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-ol;
252		2-{1-(3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
253		1-[5-(4-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]etanone;
254		2-{1-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
255		2-{1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
256		2-{1-[5'-metil-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
257		2-{1-(2',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
258		2-{1-[3'-(butiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
259		2-{1-[5'-cloro-2'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
260		2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
261		2-{1-(2',3',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
262		2-{1-[3'-(etiltio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
263		2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
264		2-{1-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
265		2-{1-[4-(4-metilnaftalen-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
266		2-{1-(2',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
267		2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
268		2-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(2',4',5'-trimetilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
269		4-fluoro-4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-2-ol;
270		2-{1-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
271		2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
272		2-{1-[2'-cloro-6'-fluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
273		2-{1-[3',5'-difluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
274		2-(1-{4-[2-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
275		2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
276		2-{1-[2'-etilbifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
277		2-(1-[2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
278		2-{1-[4'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
279		2-{1-[5'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

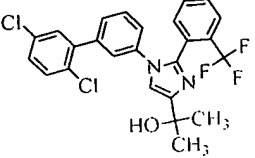
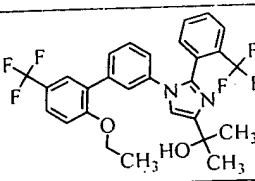
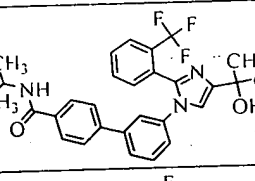
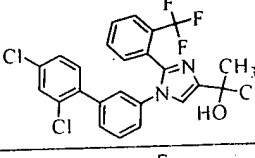
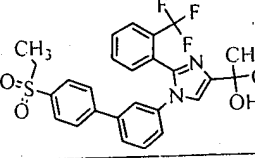
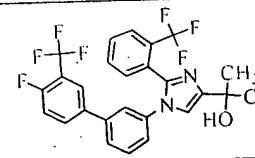
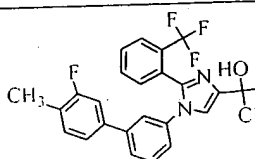
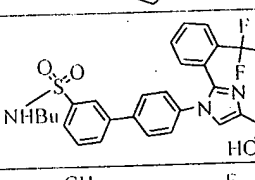
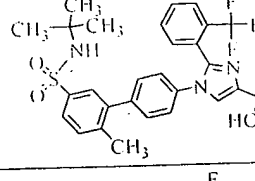
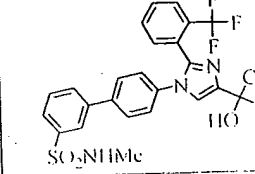
Cp d #	Estrutura	Nome
280		2-{1-[3'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
281		2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
282		2-{1-[2'-(etiloxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
283		2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
284		metil (2E)-3-(4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-il)prop-2-enoate;
285		N-etil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide;
286		2-{1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
287		2-(1-{3-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
288		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-sulfonamide;
289		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamide;
290		2-(1-{3-[2-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
291		2-{1-(3'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
292		2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
293		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide;
294		2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
295		N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-2-il)metanesulfonamide;
296		2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
297		3-fluoro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxylic acid;
298		4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide;
299		2-{1-(3-{2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il}fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
300		N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-il)acetamide;
301		2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

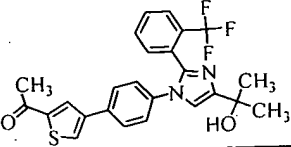
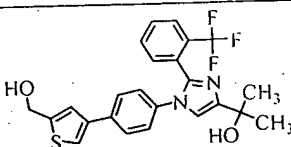
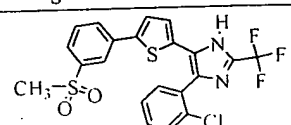
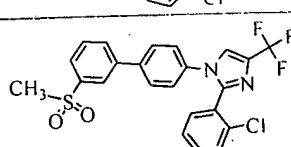
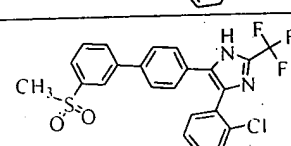
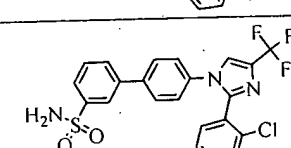
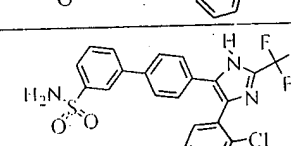
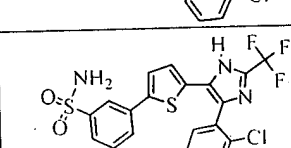
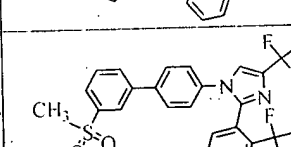
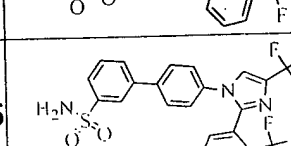
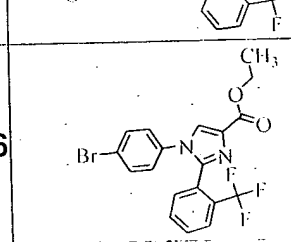
Cp d #	Estrutura	Nome
302		N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-il)acetamide;
303		2-{1-(4'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
304		2-{1-[4'-(feniloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
305		2-{1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
306		2-{1-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
307		2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
308		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide;
309		2-{1-[3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
310		2-{1-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
311		3-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamide;
312		N,N-dietil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide;

Cp d #	Estrutura	Nome
313		4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-carboxamide;
314		2-{1-[3-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
315		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxylic acid;
316		N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide;
317		4-cloro-N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamide;
318		2-{1-(2',5'-difluorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
319		2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
320		2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
321		2-{1-(3',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
322		2-{1-[3'-(etiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
323		2-(1-{2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

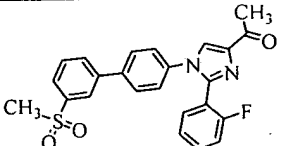
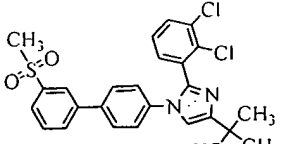
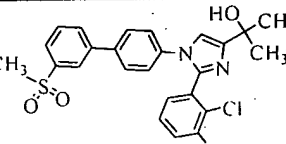
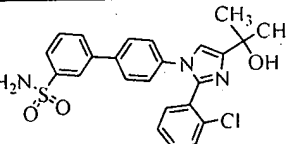
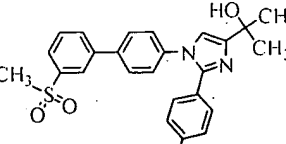
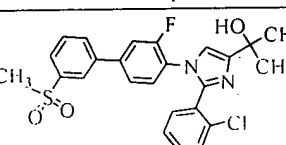
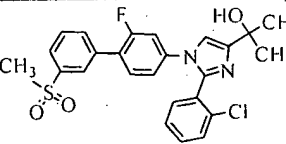
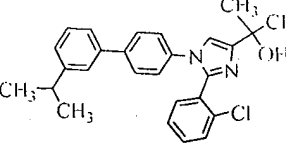
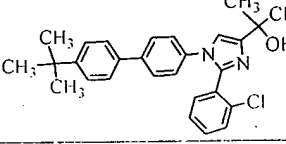
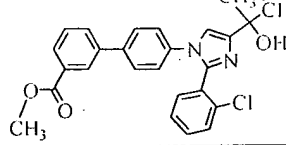
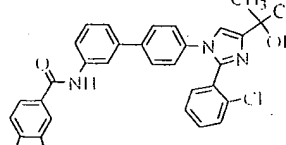
Cp d #	Estrutura	Nome
324		2-{1-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
325		2-{1-[4'-(etiloxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
326		2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
327		2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
328		2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
329		2-{1-[3-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
330		3'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-carboxylic acid;
331		1-[5-(3-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-tienil]etanone;
332		2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
333		2-(1-[4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
334		2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
335		2-{1-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
336		2-{1-[2'-(etiloxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
337		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamide;
338		2-{1-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
339		2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
340		2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
341		2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
342		N-butil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide;
343		N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-6-metilbifenil-3-sulfonamide;
344		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-metilbifenil-3-sulfonamide;

Cp d #	Estrutura	Nome
345		N-etil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide;
346		N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamide;
347		2-{1-[2'-amino-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
348		2-{1-[3'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
349		2-{1-[4'-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
350		3-cloro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilic acid;
351		2-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-{3'-[(trifluorometil)thio]bifenil-4-il}-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
352		2-{1-[3'-(morpholin-4-il)sulfonil]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
353		2-(1-{4-[5-(hidroximetil)-1,3-thiazol-2-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
354		2-{1-[2'-metil-5'-(piperidin-1-il)sulfonil]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
355		1-[4-(4-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]etanone;
356		2-(1-{4-[5-(hidroximetil)-3-tienil]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
357		4-(2-clorofenil)-5-{5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-tienil}-2-(trifluorometil)-1H-imidazole;
358		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;
359		4-(2-clorofenil)-5-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(trifluorometil)-1H-imidazole;
360		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamide;
361		4'-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]bifenil-3-sulfonamide;
362		3-[5-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]benzenesulfonamide;
364		1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazole;
365		4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamide;
366		etil 1-(4-bromofenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazole-4-carboxilate;

Cp d #	Estrutura	Nome
367		etil 1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazole-4-carboxilate;
369		5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridine;
370		2-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridine;
371		2-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
372		5-[3-[(1-metiletil)sulfonil]fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridine;
373		1-[3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazole;
375		N-(4-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-il)metanesulfonamide;
376		etil 1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazole-4-carboxilate;
378		2-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
379		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
380		2-[2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
381		1-{2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone;
382		2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
383		2-{2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
384		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamide;
385		2-{2-(4-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
386		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
387		2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
388		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
389		2-{2-(2-clorofenil)-1-[4'-(1,1-dimetiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
390		metil 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxilate;
391		N-{4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-il}-1,3-benzodioxole-5-carboxamide;

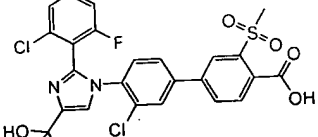
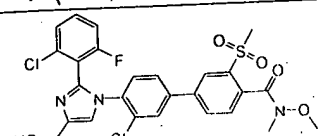
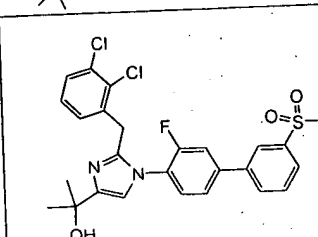
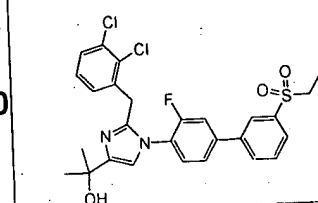
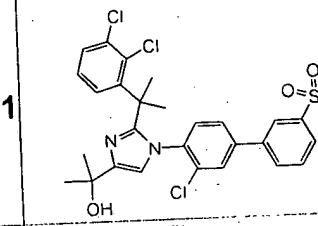
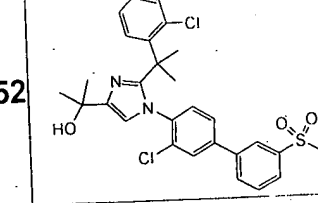
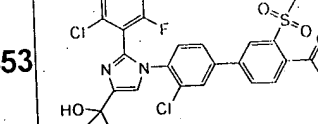
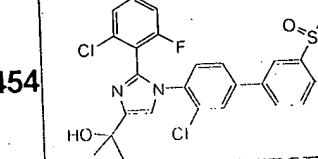
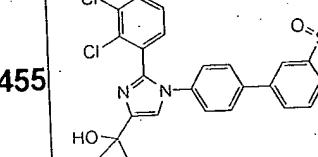
Cp d #	Estrutura	Nome
392		2-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
393		2-{2-(3-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
394		2-{2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
395		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxilic acid;
397		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide;
398		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carbotioamide;
399		2-{1-[4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
400		2-{1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
401		etil 4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxilate;
402		2-{5-bromo-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
403		2-{5-cloro-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
404		2-{1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
405		2-[1-(3'-aminobifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
406		2-{5-fluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
407		2-{1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
408		1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;
409		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
410		2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
411		1-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}etanone;
412		1-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;
413		2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonyl]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

Cp d #	Estrutura	Nome
414		2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
415		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
416		2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
417		2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
418		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
419		2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
420		2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
421		2-(1-{6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
422		2-{2-(2,6-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
424		1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;
425		1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;

Cp d #	Estrutura	Nome
426		1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;
427		2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
428		2-{5-metil-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
429		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
430		2-{2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
431		2-{2-(2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
432		2-(1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-((trifluorometil)oxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
433		1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;
434		1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;
435		1-{2-(2-clorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanone oxime;

Cp d #	Estrutura	Nome
436		2-(1-(2',5'-dimetilbifenil-4-il-2-(2-trifluorometil)fenil)1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
437		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
438		2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
439		2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
440		2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
443		2-(1-(2-clorobenzil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
444		2-(1-(2,3-diclorobenzil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
445		2-(5-cloro-2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
446		2-(5-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

Cp d #	Estrutura	Nome
447		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxylic acid
448		3'-cloro-4'-(2-(2-chloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamide
449		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
450		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
451		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
452		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
453		3'-cloro-4'-(2-(2-chloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamide
454		2-(1-(3-cloro-4'-metoxi-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-chloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
455		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-metoxi-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

Cp d #	Estrutura	Nome
456		2-(2-(2,3-diclorobenzil)-1-(4'-metoxi-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
457		2-(1-(3-cloro-4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
458		2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
459		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide
460		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide
461		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazole-4-carboxamido)acetic acid
462		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazole-4-carboxamide
463		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazole-4-carboxamide
464		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazole-4-carboxamide
465		N-tert-butil-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazole-4-carboxamide

Cp d #	Estrutura	Nome
466		2-cloro-4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3'-metilbifenil-4-carboxilic acid
467		2-(1-(2',3-dicloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
468		2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobenzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
469		6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-2,3-dihidro-1-benzotiofene-3-ol 1,1-dioxide
470		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-1H-imidazole-4-carboxamide
471		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-1H-imidazole-4-carboxamide
472		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazole-4-carboxamide
473		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazole-4-carboxamide
474		2-(2-(5-cloro-2-fluorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
475		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

Cp d #	Estrutura	Nome
476		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
477		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
478		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
479		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol
480		1-(3-cloro-3'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazole-4-carboxamide
481		2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazole-4-carboxamide
482		2-(2-(5-cloro-2-fluorobenzil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
483		2-(2-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
484		2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
485		2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

Cp d #	Estrutura	Nome
486		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazole-4-carboxamide
487		N-tert-butil-2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazole-4-carboxamide

Tabela 2

363		1-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol;
368		5-bromo-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridina;
374		2-[1-(4-bromofenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
377		etil 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilate;
396		1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carbotioamide;
423		1-[1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]etanone oxime;
441		2-(5-bromo-2-tienil)-1-(2,5-Diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
442		2-(5-bromo-2-tienil)-1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;

Exemplo 31*FRET Coativador ensaio*

O ensaio coativador FRET mede a habilidade de ligandos LXR para promover interações proteína-proteína entre o ligando e (LBD) de LXR e proteína transcricional coativadora. O ensaio envolve usar um recombinante Glutathione-S-transferase (GST)-receptor nuclear ligando domínio de ligação (LBD) fusão proteína e uma seqüência sintética biotinizada peptide derivada da interação receptor domínio de um co-ativador peptide tais como receptor coativador esteróide 1 (SRC-1). Tipicamente GST-LBD é nomeado como um quelar európio (doador) via um európio-alvo anti-GST anticorpo, e o coativador peptide é nomeado como um alofocianin via uma ligação estreptavidin-biotin.

Na presença de um agonista para o receptor nuclear, o peptide é recrutado para o GST-LBD conduzindo európio e alofocianin dentro do close proximity para permitir transferência de energia de um quelar európio para o alofocianin. Sob excitação do complexo com luz de 340 nm, a energia absorvida pelo quelar európio é transmitida para a metade resultante do alofocianin na emissão de 665 nm. Se o quelar európio não é conduzido dentro do close proximity para a metade do alofocianin existe pouca ou não transferência de energia e excitação do quelar európio resulta em emissão de 615 nm. Deste modo a intensidade de luz emitida de 665 nm dá uma indicação da resistência da interação proteína-proteína.

Materiais Requeridos:

Recombinante proteína parcialmente purificada compreendendo glutathione-S-transferase combinado na estrutura para o LXR-ligando domínio de ligação (compreendendo ácido amino 188-447 de humano LXR α , ou ácido amino 198-461 de humano LXR β). Biotinizado peptide contém a SRC-1 LXXLL receptor interação tema (B-SRC-1). Anti-GST anticorpos conjugado para um quelar európio (α GST-K) (From Wallac/PE Life Sciences Cat# AD0064). Estreptavidina ligando alofocianin (SA-APC) (From Wallac/PE Life Sciences CAT# AD0059A). 1x FRET Buffer: (20 mM KH₂PO₄/K₂HPO₄ pH 7,3, 150 mM NaCl, 2,5 mM CHAPS, 2 mM EDTA, 1 mM DTT (*add fresh*). 96 fontes ou 384 fontes placas multifontes preta (de LJJL)

Soluções de Estoque:

0,5M KH₂PO₄/K₂HPO₄: pH 7,3; 5M NaCl; 80mM (5%) CHAPS; 0,5M EDTA pH 8; 1M DTT (mantida a -20°C)

Preparação de Reagentes de Separação:

Preparar a mistura da reação para apropriado número de fontes por combinação dos seguintes reagentes: 5 nM/fonte GST-hLXR α LBD, 5 nM/fonte GST-hLXR β LBD, 5 nM/fonte Anti-GST anticorpos (Eu), 12 nM/fonte biotin-SRC-1 peptide, 12 nM/fonte APC-SA ajustado o volume para 10 μ L/fonte com 1x-FRET buffer.

Procedimentos:

Adicionar 0,5 μ L de um 1mM composto estocado (para aprox. 10 μ M concentração final) ou solvente para cada fonte em uma das 96 fontes ou 384 fontes placas pretas (LJL). Acrescentar 10 μ l mistura da reação (preparada acima) para cada fonte da placa multi fonte. Incubar coberto no escuro (o APC é sensível à luz) à temperatura ambiente por 1-4 horas. Depois deste tempo, se as reações não são descobertas, eles podem ser armazenadas a 4°C por muito mais horas sem muita perda de sinal. Descobrir a placa usando um Analista LJL, ou instrumento similar, usando as condições seguintes: Canal 1: Excitação é 330 nm e emissão é 615. Estes são para Eu quelar; Canal 2: Excitação é 330 nm e emissão é 665. Este é para APC; para canal 1: Flashes por fontes = 100; Tempo de integração = 1000 μ s; intervalo entre flashes = 1x10 MS; Retardo: depois do flash = 200 μ s; para canal 2: Flashes por fontes = 100; Tempo de integração = 100 μ s; intervalo entre flashes = 1x10 ms; Retardo após flashes = 65 μ s.

Exemplo 32*Ensaio Proximidade Cintilação (SPA)*

O ensaio SPA mede um sinal radiativo gerado pela ligação de 3 H-24,25-epoxicolesterol epoxicolesterol para LXR α ou LXR β . A base do ensaio é o uso de contas de SPA contendo cintilante, tal que quando a ligação para o receptor quebra o nomeado ligando dentro do proximidade com a conta, a energia do nomeado estimula o cintilante para emitir a luz. A luz é medida usando um leitor padrão de microplaca de cintilação. A habilidade de um ligando para ligar para um receptor pode ser medida por avaliação do degrau para qual o composto pode competir livre de um ligando radioatividade com conhecida afinidade para o receptor.

Materiais Requeridos:

Label: 3 H-24,25-epoxi-colesterol (Amersham)

Lisado LXR α : Baculovirus exprimido LXR α /RXR heterodimer com RXR tendo uma etiqueta 6-HIS produzido com um lisado bruto

Lisado LXR β o: Baculovirus exprimido LXR β /RXR heterodimer com RXR tendo uma etiqueta 6-HIS produzido com um lisado bruto

Contas SPA: Ysi copper His-tag SPA contas (Amersham)

Placas: Não-ligando superfície 96-placa reservatória (Corning)

Lisado Proteína diluição tampão: (20 mM Tris-HCl pH 7,9, 500 mM NaCl, 5 mM Imidazole).

2x SPA Tampão: (40 mM K_2HPO_4/KH_2PO_4 pH7,3, 100 mM NaCl, 0,05% Tween 20, 20%

Glicerol, 4 mM EDTA) 2x SPA tampão w/o EDTA: (40 mM K_2HPO_4/KH_2PO_4 pH7,3, 100mM NaCl, 0,05% Tween 20, 20% Glicerol)

Soluções de Estoque

0,5 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 pH 7,3; 0,5 M EDTA pH 8; 5M NaCl; 10% Tween-20; Glicerol

Preparação de proteínas lisadas

A expressão baculovirus plasmídeos para humano RXR α (acesso No NM_002957) LXR α (acesso No U22662), LXR β (acesso No U07132) foi feito por cloneamento o apropriado comprimento completo cDNAs dentro do pBacPakhis1 vetor (Clontech, CA) seguindo procedimentos padrões. Inserção do cDNAs dentro do pBacPakhis1 vetor polilinker ligação criada em uma estrutura de fusão para o cDNA para um N-terminal poly-His etiqueta presente no pBacPakhis1. Cloneamento correto foi confirmado por mapeamento e /ou sequenciamento de restrição.

Células lisadas foram arranjadas de um sadio infeccionado, Sf9 células de insetos a uma densidade de aproximadamente $1,25 \times 10^6$ /ml a 27°C, em um volume total de 500 mL por 1L, tamanho dos frascos para girar, cultivada sob condições padrões. Para preparação lisado LXR α , células de insetos foram co-transfectada com o LXR α expressão cassette a um M.O.I. de 0,5 para 0,8 e com a RXR expressão cassette a um M.O.I. de aproximadamente 1,6. Para preparação do lisado LXR β , células de insetos foram co-transfectadas com o LXR β expressão cassette a um M.O.I. de aproximadamente, 1,6 e com o RXR expressão cassette a um M.O.I. de aproximadamente 1,6. Em ambos os casos, células foram incubadas por 48 horas a 27°C com constante agitação anterior para armazenamento.

Depois da incubação, células foram armazenadas por centrifugação e embotatadas. Células foram removidas de pelotas em dois volumes de gelo-frio refrigerado preparado em tampão de extração (20mM Tris pH 8,0, 10mM Imidazol, 400mM NaCl, contendo um EDTA livre de tablete inibidor de protease (Roche Catalog No: 1836170) por 10 ml de tampão de extração). Células foram homogeneizadas lentamente sob gelo usando um Douncer para

ativar 80-90% de célula lisis. O homogeneizado foi centrifugado em um rotor pré-resfriado (Ti50 ou Ti70, ou equivalente) a 45.000 rpm por 30 minutos a 4°C. Aliquotas dos sobrenadantes foram congeladas no gelo seco armazenada no congelador a -80°C até controle de quantificação e qualidade. Aliquotas dos lisados foram testadas no ensaio SPA para assegurar consistência lote a lote, e análise via SDS-PAGE depois a purificação usando Resina Ni-NTA (Qiagen) e ajustado por proteína a níveis de concentração e expressão antes do uso no ensaio de separação.

Preparação de Reagentes de Separação

[³H] 24,25 Epoxicolesterol (EC) solução: para um simples 384- placas de fonte (ou 400fontes), 21 µL de [³H] EC (atividade especificar 76,5 Ci/mmol, concentração 3,2 mCi/mL) foi adicionado para 4,4 mL de 2x SPA tampão para produzir uma concentração final de 200 nM. por cada adicional 384-placa fonte, um adicional 19,1 µL de [³H] EC foi adicionado para 4mL de adicional 2x SPA tampão. A concentração final de [³H] EC na fonte foi 50 nM. LXR α lisados (preparados como acima) foi diluída com proteína lisada em tampão de diluição. 1400 µL de diluída LXR α lisado foram preparados por 384-placa fonte, (ou 200 fontes) e 1120 µL de diluído LXR α lisado foi preparado por cada adicional 384-placa fonte. LXR β lisado (preparados como acima) foi diluído com proteína lisada em tampão de diluição. 1400 µL de diluída LXR β lisado foi preparado por 384-placa fonte, (ou 200fontes) e 1120 µL de diluído LXR β lisado foi preparado por cada adicional 384-placa fonte. SPA solução de contas: por uma 384-placa fonte (ou 400 fontes), 3,75 mL de 2x SPA tampão w/o EDTA, 2,25 mL de H₂O, e 1,5 mL de Ysi His-gotas etiqueta SPA (vortex fonte before taking) foram misturadas juntas. Por cada adicional 384-placa fonte, um adicional 3,5 mL de 2x SPA tampão w/o EDTA, 2,1 mL de H₂O, e 1,4 mL de Ysi His-gotas etiqueta SPA foram misturados juntos.

Procedimento:

As apropriadas diluições de cada composto foram preparadas e pipetadas dentro de fontes apropriadas de uma fonte multiplaca 9,1 µL de [³H] EC foi adicionada para cada fonte de coluna 2-23 da fonte multiplaca. 5 µL de diluída LXR α lisado foi adicionado para cada fonte de coluna 2-23 sob fila casual da fonte multiplaca. 5 µL de diluído LXR β lisado foi adicionado para cada fonte de coluna 2-23 sob fila regular da fonte multiplaca. 17.5 µL de SPA solução de contas foi adicionada para cada fonte de coluna 2-23 da fonte multiplaca.

As placas foram cobertas com lacre limpo e colocadas em um incubador à temperatura ambiente por 1 hora. Depois da incubação placas foram analisadas usando

uma placa de leitura luminescente (MicroBeta, Wallac) usando o programa "n ABASE 3H_384DPM.". O conjunto para "n ABASE 3H_384DPM" foi: Modo de Contagem: DPM; Amostras Tipo: SPA; Modo ParaLux: prática baixa; tempo de contagem: 30 seg.

Ensaio por LXR α e LXR β foram realizados de maneira idêntica. O determinado Ki representa o termo médio de pelo menos duas independentes respostas das doses experimentais. A afinidade de ligação por cada composto pode ser determinada por análise de regressão não linear usando uma posição de fórmula de competição para determinar o IC₅₀ onde:

$$Y = \text{Abaixo} + \frac{(\text{Acima} - \text{Abaixo})}{(1 + 10^{X - \log IC_{50}})}$$

O Ki é então calculado usando a equação Cheng e Prusoff onde:

$$Ki = IC_{50} / (1 + [\text{Concentração de Ligando}] / Kd \text{ de Ligando})$$

Por estes ensaios, tipicamente a Concentração de Ligando = 50 nM e o Kd de EC para o receptor é 200 nM como determinado por ligação de saturação.

Os compostos da invenção demonstraram a habilidade para ligar para LXR α e/ou LXR β quando testado neste ensaio.

Exemplo 33

Ensaio Co-Transfecção

Para medir a habilidade de compostos para ativar ou inibir a atividade transcricional de LXR em um ensaio baseado de célula, o ensaio co-transfecção foi usado. Isto mostrou que funções LXR como um heterodimer com RXR. Por ensaio de co-transfecção, expressões plasmídeos por LXR e RXR são introduzidas via transfecção transiente dentro de células de mamíferos junto com um luciferase informante plasmídeo que contenha uma cópia de uma sequência de DNA que é limitada por LXR-RXR heterodímeros (LXRE; Willy, P. *et al.* 1995). Tratamento de células transfectadas com um agonista LXR incrementa a atividade transcricional de LXR, que é medida por um acréscimo na atividade de luciferase. Similarmente, atividade de antagonista LXR pode ser medida por determinação da habilidade de um composto para competitivamente inibir a atividade de um agonista LXR.

Materiais Requeridos

Expressão plasmídeos de Células Co-transfecção CV-1 African Green Monkey Kidney, compreendendo comprimento completo LXR α (pCMX-h LXR α , LXR β (pCMX-hLXR β), ou RXR α (pCMX-RXR), informante plasmídeo (LXREx1-Tk-Luciferase), e controle

(pCMX-Galactosidase expressão vetor) (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995). Reagentes de transfecção tais como FuGENE6 (Roche). 1x Célula tampão lisado (1 % Triton X 100 (JT Baker X200-07), 10% Glicerol (JT Baker M778-07), 5mM Ditritreitolo (Quantum Bioprobe DTT03; adicionado fresco antes de lisação), 1mM EGTA (Etil ene Glicol-bis (B-Amino etil ether)-N,N,N',N'-ácido tetracético) (Sigma E-4378), 25mM Tricine (ICN 807420) pH 7.8) 1x Luciferase ensaio tampão (pH at 7,8) (0,73mM ATP, 22.3mM Tricine, 0,11mM EDTA, 33,3mM DTT) 1x Luciferrin/CoA (11mM Luciferin, 3,05 mM Coenzima A, 10mM HEPES)

Preparação de Reagentes de Separação

Células CV-1 foram preparadas 24 horas antes para um experimento por chapeamento dentro de frascos de T-175 ou pratos de 500 cm² em ordem para concluir 70-80% de confluência no dia da transfecção. O número de células para ser transfectadas foi determinada pelo número de placas para serem separadas cada 384 placas fonte requerem 1,92x10⁶ células ou 5000 células por fonte. Reagente de Transfecção de DNA foi preparado por misturar os requeridos DNAs plasmídeo com um reagente de transfecção de lípideo catiônico FuGENE6 (Roche) pelas instruções seguintes fornecidas com os reagentes. Quantidade favorável foi determinada empiricamente por linha de célula e tamanho do vaso para ser transfectado. 10-12 mL do meio foi adicionado para Reagente de Transfecção de DNA e esta mistura foi adicionada para as células depois da aspiração da membrana do frasco T175 cm². Células foram então incubadas pelo menos 5 horas a 37°C para preparação de células de separação.

Reagente de ensaio Luciferase foi preparado por combinação antes do uso (por 10 mL): 10 mL 1x Luciferase tampão de ensaio ; 0,54 mL de 1x Luciferrin/CoA; 0,54 mL de 0,2M Magnésio sulfato

Procedimento

Placas de ensaio foram preparadas por distribuição 5 µL de composto por fonte de uma 384 fonte placa para ativar composto final concentração de 10 µM e não mais que 1% DMSO. A membrana foi removida das células de separação, as células massageadas, células armazenadas por centrifugação, contadas e laminadas com uma densidade de aproximadamente 5000 células por fonte no 384 ensaio de placa fonte preparada acima em um volume de cerca de 45 µL. Placa de ensaio contém ambos os compostos e células de separação (50 µL no volume total) foi incubada por 20 horas a 37°C.

Depois da incubação com compostos, meios foram removidos das células e tampão lesado (30 µL/fonte) adicionado. Depois de 30 minutos à temperatura ambiente, tampão de

ensaio luciferase (30 µL/fonte) foi adicionado e placas de ensaio lidas no medidor luminoso (PE Biosistemas Northstar lidas com injetor de cartão ou equivalente). Placas foram lidas imediatamente depois da adição de tampão de ensaio de luciferase.

O ensaio de co-transfecção LXR/LXRE pode ser usado para estabelecer os valores EC₅₀/IC₅₀ por potência e porcentagem de atividade ou inibição por eficácia. Eficácia define a atividade de um composto relativo para um alto controle ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonil)amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida)) ou um controle baixo (DMSO/vehicle). A curva de resposta da dose são geradas de uma curva de 8 pontas com concentrações diferenciadas por unidades ½ LOG. Cada ponto representa a média de 4 fontes de dados de uma 384 placa fonte.

Os dados destes ensaios são ajustados a equações seguintes, do valor EC₅₀ e pode ser resolvida:

$$Y = \text{Abaixo} + (\text{Acima} - \text{Abaixo}) / (1 + 10^{((\log \text{EC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$$

O EC₅₀/IC₅₀ é desta forma definido como a concentração que um agonista ou antagonista conclui uma resposta que é meio caminho entre os valores Acima (máximo) e Abaixo (linha base). O valor EC₅₀/IC₅₀ representado são as médias de pelo menos 3 experimentos independentes. A determinação da eficácia relativa ou % de controle por um agonista é por comparação para uma resposta máxima realizada por ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonil)-amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida)) que é medida individualmente em cada dose experimental de resposta.

Para o ensaio de antagonista, um agonista LXR pode ser adicionado para cada fonte de um 384 placa fonte concluir uma resposta. O % de inibição por cada antagonista é desta forma mensurada da inibição da atividade do agonista. Nestes exemplos, 100% de inibição indicarão que a atividade de uma concentração específica de agonista LXR foi reduzida para níveis de linha base, definir como a atividade do ensaio na presença só de DMSO.

Compostos da invenção, quando testados nestes ensaios, demonstram a habilidade para modular a atividade de LXR α e/ou LXR β . Preferencialmente, o composto ativo modula a atividade de LXR com um EC₅₀ ou IC₅₀ de cerca de 10µM ou menos. Melhor ainda, o EC₅₀ ou IC₅₀ do preferido composto ativo é cerca de 1 µM ou menos.

Exemplo 34

Estudos In vivo

Em ordem para evoluir regulação direta dos compostos da invenção, animais são administrados uma simples dose oral do composto de teste e tecidos coletados em vezes e

pontos variados. Camundongos machos C57BL/6 (n=8) são dosados por uma gavagem oral com veículo ou composto. Em vezes e pontos variados depois da dose, animais são sangrados via canal retal para coletar o plasma. Animais são então eutanizados e tecidos, tais como fígado e mucosa intestinal são coletadas e congeladas para adicionais análises. O plasma é analisado por um parâmetro lipídeo, tais como colesterol total, colesterol HDL e níveis de triglicerídeo. RNA é extraído para tecidos congelados e pode ser analisado por quantitativo tempo real PCR para regulação de decifrar gene alvo. Para identificar especificamente gene alvo regulado por subtipos LXR, camundongos deficientes de LXR ($LXR\alpha^{-/-}$ ou $LXR\beta^{-/-}$) e C57BL/6 controles de tipo selvagem são usados neste mesmo protocolo.

Evolução de Lipídeo do Plasma:

Para comparar os efeitos de compostos sob colesterol e triglicerídeo do plasma, animais são dosados com composto por uma semana e níveis de lipídeo no plasma são monitorados através de estudos. Camundongos machos C57BL/6 (n=8) são doses diariamente por gavagem oral com veículo ou composto. Amostras do plasma são retiradas no dia -1 (em ordem para grupo de animais), dias 1, 3, e 7. Amostras são coletadas três horas depois da dose diária. No dia 7 do estudo, coleções seguidas de plasma, animais são eutanizados e tecidos, tais como fígado e mucosa intestinal são coletadas e congeladas para análise adicional. O plasma é analisado por parâmetros de lipídeo, tais como colesterol total, HDL colesterol e níveis de triglicerídeo. RNA é extraído por tecido congelado e pode ser analisado por quantitativo em tempo real PCR por regulação da codificação de gene alvo. Para identificar especificamente regulação do gene alvo por LXR subtipos, camundongos deficientes de LXR ($LXR\alpha^{-/-}$ ou $LXR\beta^{-/-}$) e C57BL/6 controles do tipo selvagem são usadas neste mesmo protocolo.

Exemplo 35

Medida EC_{50} ou IC_{50} por LXR por compostos da invenção

Compostos da invenção, quando testado como descritos no Exemplo 33, demonstram a habilidade para modular a atividade de $LXR\alpha$ e/ou $LXR\beta$. Atividades LXR de vários compostos da invenção são apresentados na tabela seguinte; estes compostos com valores EC_{50} ou $IC_{50} < 10 \mu M$ por pelo menos um de $LXR\alpha$ e $LXR\beta$ são considerados como ativos. Na Tabela seguintes, IC_{50} ou EC_{50} dados são representados como segue: A = $< 1 \mu M$, B = $1 - 10 \mu M$, e C = $> 10 \mu M$

Cpd #	atividade	62 63	A 112	A 160	A 361	B 409	B 482	A
			A 113	A 161	A 362	A 410	B	
1	A 64		A 114	A 162	A 363	B 411	A	
2	A 65		A 115	A 163	A 364	A 412	A	
3	A 66		A 116	A 164	B 365	A 413	A	
4	A 67		A 117	A 165	B 366	B 415	B	
5	A 68		A 118	A 168	B 367	A 416	B	
6	A 69		A 119	A 169	A 368	B 417	A	
7	A 70		A 120	A 170	A 369	A 418	A	
8	A 71		A 121	A 171	A 370	A 419	B	
9	A 72		A 122	A 172	A 371	A 420	B	
10	A 73		A 123	A 173	A 372	A 421	B	
11	A 74		A 124	A 174	A 373	A 443	A	
12	A 75		A 125	A 175	A 374	B 444	A	
13	A 76		A 126	A 176	A 375	A 445	A	
14	A 77		A 127	B 177	A 376	A 448	C	
15	A 78		A 128	A 178	A 377	B 449	A	
16	A 80		B 129	A 179	A 378	B 450	A	
17	A 82		A 130	B 180	A 379	A 451	A	
18	A 83		B 131	B 181	A 380	B 452	A	
19	A 84		A 132	B 182	A 381	B 453	B	
20	A 85		A 133	A 183	A 382	A 454	B	
21	A 86		A 134	A 184	A 383	A 455	A	
22	A 87		A 135	A 185	A 384	B 456	A	
23	A 88		A 136	A 186	A 385	B 457	A	
24	A 89		A 137	A 187	A 386	A 458	B	
25	A 90		A 138	A 188	A 387	B 459	A	
26	A 91		B 139	A 189	A 388	B 460	A	
27	A 92		B 140	A 190	A 389	B 461	C	
28	A 93		A 141	A 191	A 390	B 462	A	
29	A 94		A 142	A 192	A 391	B 463	A	
30	A 95		A 143	A 193	A 392	A 464	A	
31	A 96		A 144	A 194	A 393	A 465	A	
32	A 97		B 145	A 195	A 394	A 466	C	
33	A 98		A 146	A 196	A 395	B 467	A	
34	A 99		A 147	A 197	A 396	B 468	A	
35	B 100		B 148	A 198	A 397	A 469	B	
36	B 101		A 149	A 199	B 398	A 470	A	
37	C 102		A 150	A 200	A 399	B 471	A	
38	C 103		B 151	A 201	A 400	A 472	A	
41	B 104		A 152	A 220	A 401	B 473	A	
42	A 105		A 153	A 274	B 402	A 474	A	
44	B 106		B 154	A 281	A 403	A 475	B	
45	B 107		A 155	A 344	A 404	B 476	B	
58	A 108		A 156	A 357	A 405	B 477	B	
59	A 109		A 157	A 358	A 406	A 479	A	
60	A 110		A 158	A 359	A 407	A 480	A	
61	A 111		A 159	A 360	A 408	A 481	A	

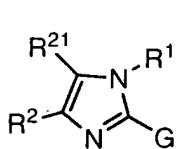
É entendido que os exemplos e concretizações aqui descritos são só para propósitos ilustrativos e que várias modificações ou trocas à luz destes serão lembradas por pessoas experientes na matéria e são para ser incorporadas dentro do espírito desta aplicação e escopo das reivindicações apresentadas. Todas as publicações, patentes e aplicações de patentes citadas são aqui incorporadas por referência para todos os propósitos.

Todas as patentes dos U.S., publicações de pedido de patente dos U.S., aplicação de patente dos U.S, patentes estrangeiras, pedidos de patentes estrangeiras e publicações de não patentes referidas nesta especificação e/ou listadas na Folha de Dados da Aplicação são incorporadas aqui por referência, nos seus inteiros teores.

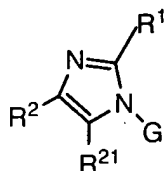
Oportunamente, faz-se notar que, embora concretizações específicas da invenção sejam descritas aqui para propósito de ilustração, várias modificações podem ser feitas sem desviar do espírito e escopo da invenção. Conseqüentemente, a invenção não é estritamente limitada às reivindicações apresentadas. Esta invenção também incorpora todas as combinações de aspectos alternativos da invenção apontada aqui. Deve ser entendido que qualquer e toda concretização da presente invenção pode ser tomada em conjunção com qualquer outra concretização para descrever adicionais concretizações da presente invenção. Adicionalmente, qualquer elemento de uma concretização poderá ser combinado com qualquer um e todos os outros elementos de qualquer das concretizações, para descrever concretização adicional.

REIVINDICAÇÕES

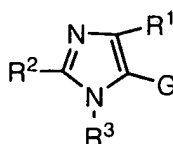
1. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por ser baseada em quaisquer das seguintes fórmulas,



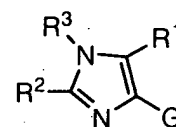
IIa



IIb



IIc



IIId

5

ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável, onde:

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é uma ligação, $-C_3-C_8$ cicloalquil- ou L^5 , onde

cada L^5 é independentemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

10

m é 0, 1, 2, ou 3; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halogênio, (C_1-C_6) alquil, ou (C_1-C_6) haloalquil; e

R^5 é aril, heterociclil, heteroaril, $-C$, ou $-B-C$, onde

B é $-[C(R^{15})_2]_m-$, $-C_3-C_6$ cicloalquil-; e

15

C é $-C_1-C_6$ alquil ou $-C_1-C_6$ haloalquil;

onde R^5 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} , onde

cada R^{5a} é independentemente halogênio, nitro, heteroaril, heterociclil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquenil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alquenil-, aril, arilalquil, arilóxi, ariloxiaril, aril C_{1-6} alkóxi, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_6 cicloalquil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $SO_2NR^{11}COR^{11}$, $C\equiv N$, $C(O)OR^{11}$, $CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $OCON(R^{11})_2$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}CON(R^{11})_2$, $NR^{11}COOR^{11}$, ou $N(R^{11})_2$, onde

20

cada R^{5a} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos que independentemente podem ser -halogênio, $-C_1-C_6$ alquil, arilóxi, C_{0-6} alquil SO_2R^{11} , C_{0-6} alquil $COOR^{11}$, C_{0-6} alkóxiaril, $-C_1-C_6$ haloalquil, $-SO_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-C\equiv N$,

25

-C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹,
-NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹, ou -N(R¹¹)₂;

R² é -L³-R⁷, onde

L³ é uma ligação; e

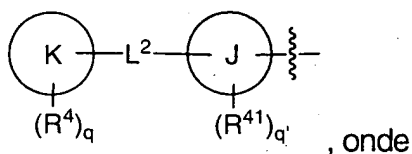
5 R⁷ é -Z ou -I-Z, onde

I é -[C(R¹⁵)₂]_m-, ou -C₃-C₆cicloalquil; e

Z é -H, halogênio, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂,
-C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -OC(=O)-R¹¹, ou
-OC(=O)-N(R¹¹)₂;

10 R²¹ e R³ são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₆ haloalquil; e

G é um grupo da fórmula,



J é aril ou heteroaril;

15 K é aril ou heteroaril;

cada R⁴ e R⁴¹ é independentemente halogênio, heteroaril, heterociclí, -G¹, -E-G¹,
ou -D-E-G¹, onde

D é -O-;

E é -[C(R¹⁵)₂]_m- ou -C₃-C₆cicloalquil; e

20 G¹ é -C₁-C₆alquil, -C₁-C₆haloalquil, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N,
-OR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, ou -SR¹¹,

cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

L² é uma ligação;

q é 1, 2, ou 3, e

25 q' é 0, 1, 2 ou 3,

cada R¹⁰ é independentemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹, ou -SO₂R¹¹;

cada R¹¹ é independentemente -hidrogênio, -C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil,
(C₃-C₈ cicloalquil)-C₁-C₆ alquil-, (C₃-C₈ cicloalquenil)-C₁-C₆ alquil-, (C₃-C₈ cicloalquil)-C₂-
C₆ alquenil-, -C₃-C₈ cicloalquil, -(C₁-C₆)alquil-(C₃-C₈)cicloalquil, -C₁-C₆ haloalquil,

$-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alquil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alquil-heteroaril, heterociclil, ou $-(C_1-C_6)$ alquil-heterociclil,

onde qualquer R^{11} é opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R^{12} ;

5. cada R^{12} é independentemente halogênio, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alkóxi, (C_0-C_6) alquil $C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alquil OR^{13} , C_0-C_6 alquil COR^{13} , C_0-C_6 alquil SO_2R^{13} , C_0-C_6 alquil $CON(R^{13})_2$, C_0-C_6 alquil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0-C_6 alquil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0-C_6 alquil SR^{13} , C_0-C_6 haloalquil OR^{13} , arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C_0-C_6 alkoxiaril, aril C_0-C_6 alquilcarbóxi, C_0-C_6 alquil, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_0-C_6$ alquil $COOR^{13}$;

10. cada R^{13} é independentemente hidrogênio C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, (C_3-C_8) cicloalquil- C_1-C_6 alquil-, (C_3-C_8) cicloalquenil- C_1-C_6 alquil-, ou (C_3-C_8) cicloalquil- C_2-C_6 alquenil-;

15. cada R^{14} é independentemente C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alkóxi, halogênio, C_1-C_6 haloalquil, C_0-C_6 alquil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alquil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0-C_6 alquil OR^{11} , ou C_0-C_6 alquil $COOR^{11}$.

2. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

ser baseada nas fórmulas IIa ou IIb.

20. 3. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por:

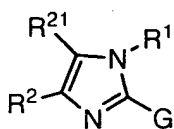
ser baseada na fórmula IIa.

25. 4. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por:

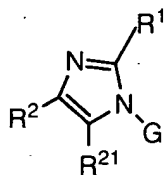
ser baseada na fórmula IIb.

30. 5. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por

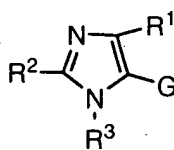
ser baseada em quaisquer das seguintes fórmulas,



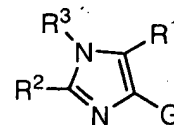
IIa



IIb



IIc



IIId

ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacologicamente aceitável, onde:

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

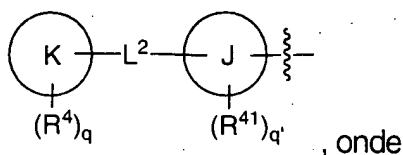
L^1 é uma ligação, $-[C(R^{15})_2]_m-$, ou $-C_3-C_8$ cicloalquil-; e

5 R^5 é fenil ou piridil, cada opcionalmente substituído with one ou two R^{5a} , onde

cada R^{5a} é independentemente -halogênio, $-C_1-C_6$ alkóxi, $-C_1-C_6$ alquil, ou $-C_1-C_6$ haloalquil;

R^2 , R^{21} , e R^3 são cada um independentemente $-H$, $-[C(R^{15})_2]_m-OH$, $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, halogênio, $-C(O)N(R^{11})_2$, ou $-COOR^{11}$;

10 G é um grupo da fórmula, onde



L^2 é uma ligação;

J é fenil, piridil, ou tienil;

K é fenil, ou piridil;

15 cada R^{41} é -halogênio, $-C_1-C_6$ alquil, ou C_1-C_6 -haloalquil; e

cada R^4 é -halogênio, $-[C(R^{15})_2]_m-OH$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-COOR^{11}$, $-C_1-C_6$ alquil, ou $-C_1-C_6$ haloalquil;

cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, desde que q seja 0 se e somente se K não for fenil; e

20 q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

cada R^{11} é independentemente -hidrogênio, $-C_1-C_6$ alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_8 cicloalquil, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquenil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alquenil-, $-C_1-C_6$ haloalquil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alquil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alquil-heteroaril, heterociclil, ou $-(C_1-C_6)$ alquil-heterociclil,

25

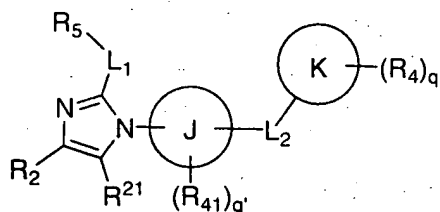
qualquer R^{11} é opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R^{12} ;

5 cada R^{12} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 alcóxi, $(C_0$ - C_6 alquil) $C=O(OR^{13})$; C_0 - C_6 alquil OR^{13} , C_0 - C_6 alquil COR^{13} , C_0 - C_6 alquil SO_2R^{13} , C_0 - C_6 alquil $CON(R^{13})_2$, C_0 - C_6 alquil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0 - C_6 alquil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0 - C_6 alquil SR^{13} , C_0 - C_6 haloalquil OR^{13} , arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C_0 - C_6 alcoxiaril, aril C_0 - C_6 alquilcarbóxi, $-C_0$ - C_6 alquil $N(R^{13})_2$, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_0$ - C_6 alquil $COOR^{13}$; e

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_3 - C_8 cicloalquil, $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_1 - C_6 alquil-, $(C_3$ - C_8 cicloalquenil)- C_1 - C_6 alquil-, ou $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alquenil-.

10

6. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por ser baseada na seguinte fórmula,



ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável, onde.

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

15

L_1 é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ - ou $-C_3$ - C_8 cicloalquil; onde

m' é qualquer 1 to 3; e

cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halogênio, $(C_1$ - $C_6)$ alquil, ou $(C_1$ - $C_6)$ haloalquil; e

R^5 é aril, heterociclil, heteroaril, $-(C_3$ - $C_6)$ cicloalquil, $-C$, ou $-B-C$, onde

20

B é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ - ou $-C_3$ - C_8 cicloalquil-; e

C é halogênio, $-C_1$ - C_6 alquil, $-C_1$ - C_6 haloalquil, $-SO_2R^{11}$, $-SR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, ou $-N(R^{11})_2$,

onde R^5 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} , onde

25

cada R^{5a} é independentemente halogênio, nitro, heteroaril, heterociclil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_3 - C_8 cicloalquil, $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_1 - C_6 alquil-, $(C_3$ - C_8 cicloalquenil)- C_1 - C_6 alquil-, $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alquenil-, aril, arilalquil, arilóxi, ariloxiaril, aril C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$,

SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂, CON(R¹¹)OR¹¹,
 OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹, ou N(R¹¹)₂,
 onde

5 cada R^{5a} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos que
 independentemente são -halogênio, -C₁-C₆ alquil, arilóxi C₀₋₆
 alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆ alquilCOOR¹¹, C₀₋₆ alcoxiaril, C₁-C₆ haloalquil,
 -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -N₃, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂,
 -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹,
 -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹, ou -N(R¹¹)₂;

10 R²¹ é hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, C₁-C₆alquil, ou C₁-C₆haloalquil;

R² é -L³-R⁷, onde

cada L³ é independentemente uma ligação ou -(CH₂)_m-V¹-(CH₂)_n-, onde

n é 0-6; e

15 V¹ é -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-,
 -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -OCO-, -CO-, -CS-,
 -CONR¹⁰-, -C(=N-R¹¹)-, -C(=N-OR¹¹)-, -C[=N-N(R¹¹)₂], -CO₂-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -SO₂N(R¹⁰)-, -NR¹⁰CONR¹⁰-,
 -NR¹⁰CSNR¹⁰-, C₃-C₆cicloalquil, ou C₃-C₆ciclohaloalquil;

ou cada L³ é independentemente C₂-C₆ alidil,

20 onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por -C(R¹¹)₂-,
 -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-,
 -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, ou -SO₂N(R¹⁰)-; e

25 cada R⁷ é independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, aril, heteroaril,
 heterocicilil, -Z, -I-Z, ou -X-I-Z, onde

X é -O-;

I é -[C(R¹⁵)₂]_m-, C₂-C₆alquenil, ou -C₃-C₈cicloalquil; e

30 Z é -H, halogênio, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂,
 -C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂,
 -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, ou -OC(=O)-N(R¹¹)₂,

cada R⁷ é opcionalmente substituído por um ou mais R^{7a}, onde

R^{7a} é halogênio, haloaril, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, aril C_0 - C_6 alquilcarbóxi, $C(R^{11})=C(R^{11})-COOH$, aril, heteroaril, heterociclí, heterociclíloxi, heteroarilóxi, -Z', -I'-Z', ou -X'-I'-Z', onde

X' é -O-;

5 I' é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_8$ cicloalquil; e

Z' é -H, halogênio, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})C(=O)R^{11}$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-OR^{11}$, $-N(R^{11})C(=O)-R^{11}$, ou $-N(R^{11})S(O=)_2R^{11}$,

10 onde cada R^{7a} é opcionalmente substituído por um ou mais R^8 ,

onde cada R^8 é independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 haloalquil(OR^{11}), C_0-C_6 alquil OR^{11} , C_0-C_6 alquil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alquil COR^{11} , C_0-C_6 alquil $COOR^{11}$, ou C_0-C_6 alquil SO_2R^{11} ,

15 desde que R^2 e R^{21} não sejam simultaneamente hidrogênio; e

J e K são ambos fenil;

cada R^4 e R^{41} é independentemente halogênio, oxo, nitro, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, aril C_0 - C_6 alquilcarbóxi, aril, heteroaril, heterociclí, heteroarilóxi, heterociclíloxi, $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

20 D é -O-;

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_8$ cicloalquil; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-OCOOR^{11}$, $-N_3$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SOR^{11}$, ou $-SR^{11}$;

25 onde cada R^4 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{4a} ,

onde cada R^{4a} é independentemente halogênio, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C_1-C_6 alcóxiaril, aril C_0 - C_6 alquilcarbóxi, $-G'$, $-E'-G'$, ou $-D'-E'-G'$, onde

D' é -O-;

E' é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3-C_8$ cicloalquil; e

30 G' é -H, -halogênio, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$;

L^2 é uma ligação ou $-[C(R^{15})_2]_m-V^2-[C(R^{15})_2]_n-$, onde

V^2 é independentemente $-C(R^{11})_{2^r}$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_{2^r}$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CON(R^{11})-$, $-CON(R^{11})O-$, $-CO-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-NR^{10}CONR^{10}$, $-NR^{10}CSNR^{10}$, C_3-C_6 cicloalquil-, ou C_3-C_6 ciclohaloalquil,

ou V^2 é C_{2-6} alidil,

onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por $-C(R^{11})_{2^r}$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_{2^r}$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CON(R^{11})-$, $-CON(R^{11})O-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$ ou $-SO_2N(R^{10})-$;

ou V^2 é aril, heteroaril, ou heterociclil, cada um sendo opcionalmente substituído por um ou mais R^9 , onde

cada R^9 é independentemente halogênio, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alquilóxi, C_0-C_6 alquil ou C_1-C_6 alquilCOOR¹¹;

cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, desde que q seja 0 se e somente se K não for fenil; e

q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

cada R^{10} é independentemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$; onde

cada R^{11} é independentemente -hidrogênio, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_8 cicloalquil, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquenil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alquenil-, C_1-C_6 haloalquil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alquil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alquil-heteroaril, heterociclil, ou $-(C_1-C_6)$ alquil-heterociclil,

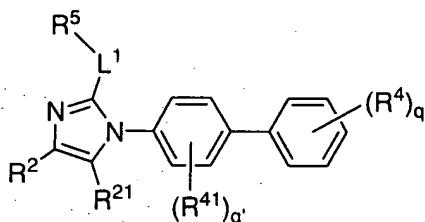
onde qualquer R^{11} é opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R^{12} ;

cada R^{12} é independentemente halogênio, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, $(C_0-C_6$ alquil) $C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alquilOR¹³, C_0-C_6 alquilCOR¹³, C_0-C_6 alquilSO₂R¹³, C_0-C_6 alquilCON(R¹³)₂, C_0-C_6 alquilCONR¹³OR¹³, C_0-C_6 alquilSO₂N(R¹³)₂, C_0-C_6 alquilSR¹³, C_0-C_6 haloalquilOR¹³, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C_0-C_6 alcóxiaril, arilC₀₋₆ alquilcarbóxi, $-C_0-C_6$ alquilN(R¹³)₂, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_{0-6}$ alquilCOOR¹³;

cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_3 - C_8 cicloalquil, (C_3 - C_8 cicloalquil)- C_1 - C_6 alquil-, (C_3 - C_8 cicloalquenil)- C_1 - C_6 alquil-, ou (C_3 - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alquenil-.

5 7. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por:
 L_2 ser uma ligação.

8. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por:
usar a fórmula,



10

ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável.

9. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por:
cada R^{15} ser independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alquil;

15

m' ser 1 ou 2; e

R^5 ser fenil opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} .

10. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por:
 R^2 ser $-L^3-R^7$, onde

20

L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halogênio, $-Z$, ou $-I-Z$, onde

I é $-[C(R^{15})_2]_{m'}$ ou C_2 - C_6 alquenil,

onde cada R^{15} é independentemente H , halogênio, ou (C_1-C_6) alquil; e

Z é $-H$, halogênio, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$,

25

$-C(=N-OH)R^{11}$, ou $-C(=S)N(R^{11})_2$.

11. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por:

cada R^4 ser independentemente halogênio, aril, heteroaril, heterociclil, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halogênio; e

5 G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, halogênio, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

12. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por:

cada R^{41} ser independentemente halogênio, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$,

10 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halogênio; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, ou halogênio.

13. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por:

R^{15} ser $-H$;

15 m ser 1, 2, ou 3; e

R^5 ser heterociclil opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} .

14. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por:

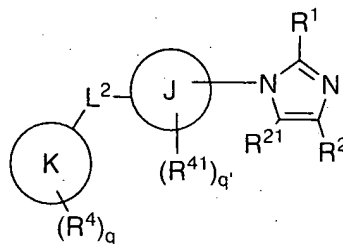
cada R^{15} ser independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_2)$ alquil;

20 m' ser 1 ou 2; e

R^5 ser heteroaril opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} .

15. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por

ser baseada na seguinte fórmula,



25

ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável, onde:

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é uma ligação; e

R^5 é aril opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} ; onde

5 cada R^{5a} é independentemente halogênio, nitro, heteroaril, heterociclil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_8 cicloalquil, (C_3-C_8 cicloalquil)- C_1-C_6 alquil-, (C_3-C_8 cicloalquenil)- C_1-C_6 alquil-, (C_3-C_8 cicloalquil)- C_2-C_6 alquenil-, aril, arilalquil, arilóxi, ariloxiaril, aril C_{1-6} alcóxi, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $SO_2NR^{11}COR^{11}$, $C\equiv N$, $C(O)OR^{11}$, $CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $OCON(R^{11})_2$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}CON(R^{11})_2$, $NR^{11}COOR^{11}$, ou $N(R^{11})_2$, onde

10 cada R^{5a} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos que independentemente são -halogênio, $-C_1-C_6$ alquil, arilóxi C_{0-6} alquil SO_2R^{11} , C_{0-6} alquil $COOR^{11}$, C_{0-6} alcóxiaril, C_1-C_6 haloalquil, $-SO_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CON(R^{11})OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, ou $-N(R^{11})_2$;

15 R^{21} é hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_6 haloalquil;

R^2 é $-L^3-R^7$, onde

cada L^3 é independentemente uma ligação ou $-(CH_2)_m-V^1-(CH_2)_n-$, onde

n é 0-6; e

20 V^1 é $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{11}-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^{10}-$, $-C(=N-R^{11})-$, $-C(=N-OR^{11})-$, $-C[=N-N(R^{11})_2]$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-NR^{10}CONR^{10}-$, $-NR^{10}CSNR^{10}-$, C_3-C_6 cicloalquil, ou C_3-C_6 ciclohaloalquil;

ou cada L^3 é independentemente C_2-C_6 alidil,

25 onde a cadeia alidil é opcionalmente interrompida por $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-NR^{11}-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, ou $-SO_2N(R^{10})-$; e

30 cada R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, aril, heteroaril, heterociclil, $-Z$, $-I-Z$, ou $-X-I-Z$, onde

X é $-O-$;

I é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquênil, ou $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil; e

Z é -H , halogênio, -OR^{11} , -C(=O)R^{11} , -C(=O)OR^{11} , $\text{-C(=O)N(R}^{11})_2$, $\text{-N(R}^{11})_2$,
 -C(=N-OH)R^{11} , $\text{-C(=S)N(R}^{11})_2$, -CN , $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{11})_2$, $\text{-C(=O)N(R}^{11})\text{N(R}^{11})_2$,
 $\text{-C(=O)N(R}^{11})(\text{OR}^{11})$, -OC(=O)-R^{11} , ou $\text{-OC(=O)-N(R}^{11})_2$,

5 onde R^7 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{7a} , onde

R^{7a} é halogênio, haloaril, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, aril $\text{C}_0\text{-C}_6$
alquilcarbóxi, $\text{C(R}^{11})=\text{C(R}^{11})\text{-COOH}$, aril, heteroaril, heterociclil, heterocicilóxi,
heteroarilóxi, -Z' , -I'-Z' , ou -X'-I'-Z' , onde

X' é -O- ;

10 I' é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ ou $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil; e

Z' é -H , halogênio, -OR^{11} , -SR^{11} , $\text{-S(=O)}_2\text{R}^{11}$, -C(=O)R^{11} , -C(=O)OR^{11} ,
 $\text{-C(=O)N(R}^{11})_2$, $\text{-N(R}^{11})_2$, $\text{-N(R}^{11})\text{C(=O)R}^{11}$, $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{11})\text{C(=O)R}^{11}$, -CN ,
 $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{11})_2$, $\text{-C(=O)N(R}^{11})\text{N(R}^{11})_2$, $\text{-C(=O)N(R}^{11})(\text{OR}^{11})$, -OC(=O)-R^{11} ,
 -OC(=O)-OR^{11} , $\text{-N(R}^{11})\text{C(=O)-R}^{11}$, ou $\text{-N(R}^{11})\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$,

15 onde cada R^{7a} é opcionalmente substituído por um ou mais R^8 ,

onde cada R^8 é independentemente halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi,
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil(OR^{11}), $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil OR^{11} , $\text{C}_0\text{-C}_6$
alquil $\text{CON(R}^{11})_2$, $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil COR^{11} , $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil COOR^{11} , ou $\text{C}_0\text{-C}_6$
alquil SO_2R^{11} ,

20 desde que R^2 e R^{21} não sejam simultaneamente hidrogênio;

J é aril ou heteroaril

K é aril ou heteroaril;

L^2 é uma ligação;

cada R^4 e R^{41} é independentemente halogênio, oxo, nitro,

25 $\text{CR}^{11}=\text{CR}^{11}\text{COOR}^{11}$, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, aril $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquilcarbóxi, aril,
heteroaril, heterociclil, heteroarilóxi, heterocicilóxi, -G^1 , E-G^1 , ou -D-E-G^1 , onde

D é -O- ;

E é $[\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m$ ou $\text{-C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil; e

G^1 é $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{-C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, -COR^{11} , -COOR^{11} , $\text{-CON(R}^{11})_2$, $\text{-C}\equiv\text{N}$, -OR^{11} ,
30 $\text{-OCON(R}^{11})_2$, -OCOOR^{11} , -N_3 , $\text{-NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{-NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{-N(R}^{11})_2$, $\text{-NR}^{11}\text{COOR}^{11}$,
 $\text{-SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^{11})_2$, -SOR^{11} , ou -SR^{11} ;

onde cada R^4 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{4a} ,

onde cada R^{4a} é independentemente halogênio, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C_1 - C_6 alcóxiaril, aril C_0 - C_6 alquilcarbóxi, -G', -E'-G', ou -D'-E'-G', onde

D' é -O-;

E' é $-[C(R^{15})_2]_m-$ ou $-C_3$ - C_8 cicloalquil-; e

5 G' é -H, -halogênio, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, ou $-SR^{11}$;

cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, desde que q seja 0 se e somente se K não for fenil; e

q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

10 cada R^{10} é independentemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$;

cada R^{11} é independentemente -hidrogênio, $-C_1$ - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_3 - C_8 cicloalquil, (C_3 - C_8 cicloalquil)- C_1 - C_6 alquil-, (C_3 - C_8 cicloalquenil)- C_1 - C_6 alquil-, (C_3 - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alquenil-, $-C_1$ - C_6 haloalquil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alquil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alquil-heteroaril, heterocicilil, ou $-(C_1-C_6)$ alquil-heterocicilil,

15 onde qualquer R^{11} é opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R^{12} ;

cada R^{12} é independentemente halogênio, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 alcóxi, (C_0 - C_6 alquil) $C=O(OR^{13})$; C_0 - C_6 alquil OR^{13} ; C_0 - C_6 alquil COR^{13} ; C_0 - C_6 alquil SO_2R^{13} ; C_0 - C_6 alquil $CON(R^{13})_2$; C_0 - C_6 alquil $C\equiv NR^{13}OR^{13}$; C_0 - C_6 alquil $SO_2N(R^{13})_2$; C_0 - C_6 alquil SR^{13} ; C_0 - C_6 haloalquil OR^{13} ; arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C_0 - C_6 alcóxiaril, aril C_0 - C_6 alquilcarbóxi, $-C_0$ - C_6 alquil $N(R^{13})_2$, $-NR^{13}SO_2R^{13}$, ou $-OC_0$ - C_6 alquil $COOR^{13}$;

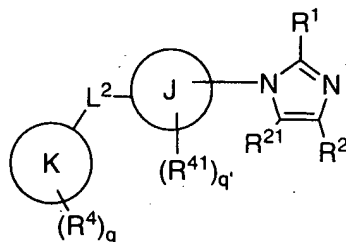
20 cada R^{13} é independentemente hidrogênio, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 alquenil, C_2 - C_6 alquinil, C_3 - C_8 cicloalquil, (C_3 - C_8 cicloalquil)- C_1 - C_6 alquil-, (C_3 - C_8 cicloalquenil)- C_1 - C_6 alquil-, ou (C_3 - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alquenil-;

25 cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halogênio, (C_1 - C_6)alquil, (C_3 - C_6)cicloalquil, ou (C_1 - C_6)haloalquil; e

(B) desde que, se J é fenil e K é tienil, furil, ou tiazolil e q é 0, então R^1 não seja 4-(NH_2SO_2)fenil, 4-(NH_2SO_2)-3-fluorofenil, p-(CH_3SO_2)fenil-, ou 4-(CH_3SO_2)-3-fluorofenil-.

30

15. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por ser baseada na seguinte fórmula,



ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável, onde:

R^1 é $-L^1-R^5$, onde

L^1 é uma ligação, $-[C(R^{15})_2]_m-$, ou $-C_3-C_8$ cicloalquil-, onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio, halogênio, (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_6) cicloalquil, ou (C_1-C_6) haloalquil; e

R^5 é fenil ou piridil, cada opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} , onde cada R^{5a} é independentemente -halogênio, $-C_1-C_6$ alcóxi, $-C_1-C_6$ alquil, ou $-C_1-C_6$ haloalquil;

10 R^2 e R^{21} are cada independentemente $-H$, $-[C(R^{15})_2]_m-OH$, $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, halogênio, $-C(O)N(R^{11})_2$, ou $-COOR^{11}$;

J é fenil, piridil, ou tienil;

K é fenil, ou piridil;

L^2 é uma ligação;

15 cada R^{41} é -halogênio, $-C_1-C_6$ alquil, ou C_1-C_6 haloalquil; e

cada R^4 é -halogênio, $-[C(R^{15})_2]_m-OH$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $C(O)N(R^{11})_2$, $-COOR^{11}$, $-C_1-C_6$ alquil, ou $-C_1-C_6$ haloalquil.

cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, desde que q seja 0 se e somente se K não seja; e

20 q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

cada R^{11} é independentemente -hidrogênio, $-C_1-C_6$ alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_8 cicloalquil, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquenil)- C_1-C_6 alquil-, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alquenil-, $-C_1-C_6$ haloalquil, $-N(R^{12})_2$, aril, $-(C_1-C_6)$ alquil-aril, heteroaril, $-(C_1-C_6)$ alquil-heteroaril, heterociclil, ou $-(C_1-C_6)$ alquil-heterociclil,

25 onde qualquer R^{11e} opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R^{12} ;

cada R^{12} é independentemente halogênio, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, $(C_0-C_6$ alquil) $C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alquil OR^{13} , C_0-C_6 alquil COR^{13} , C_0-C_6 alquil SO_2R^{13} , C_0-C_6 alquil $CON(R^{13})_2$, C_0-C_6 alquil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0-C_6

alquilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆ alquilSR¹³, C₀-C₆ haloalquilOR¹³, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, C₀₋₆alcóxiaril, arilC₀₋₆ alquilcarbóxi, -C₀-C₆ alquilN(R¹³)₂, -NR¹³SO₂ R¹³, ou -OC₀₋₆ alquilCOOR¹³;

- 5 cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, (C₃-C₈ cicloalquil)-C₁-C₆ alquil-, (C₃-C₈ cicloalquenil)-C₁-C₆ alquil-, ou (C₃-C₈ cicloalquil)-C₂-C₆ alquenil-.

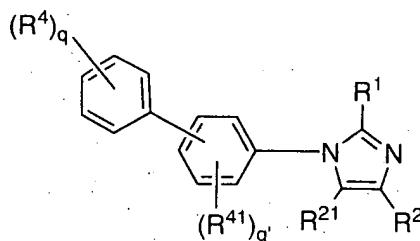
17. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por: no mínimo, um entre J e K ser fenil.

10

18. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por: J e K serem ambos fenil.

15

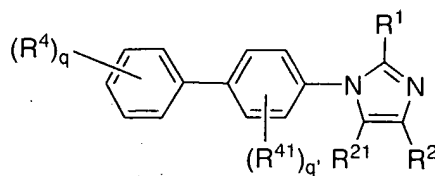
19. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por: usar a fórmula,



ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável.

20

20. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por: usar a fórmula,



ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmacêuticamente aceitável, onde:

R²¹ é -H, -halogênio, -C₁-C₆alquil, ou -C₁-C₆haloalquil.

25

21. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por:

cada R^4 ser independentemente halogênio, aril, heteroaril, heterociclil, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$, onde

cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halogênio; e

5 G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, halogênio, $-OR^{11}$, ou $-SO_2R^{11}$.

22. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por:

cada R^{41} ser independentemente halogênio, $-G^1$, ou $-E-G^1$, onde

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$,

10 onde cada R^{15} é independentemente hidrogênio ou halogênio; e

G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil, ou halogênio.

23. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por:

cada R^{41} ser independentemente halogênio, $-G^1$, $-E-G^1$, ou $-D-E-G^1$, onde

15 D é $-O-$;

E é $-[C(R^{15})_2]_m-$;

G^1 é $-C_1-C_6$ alquil, $-C_1-C_6$ haloalquil halogênio, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, ou $-SO_2N(R^{11})_2$.

20 24. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por:

cada R^{5a} ser independentemente halogênio, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_3-C_8 cicloalquil, OR^{11} , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $C\equiv N$, $C(O)OR^{11}$, $CON(R^{11})_2$, $NR^{11}COR^{11}$, ou $N(R^{11})_2$.

25 25. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por:

R^2 ser $-L^3-R^7$, onde

L^3 é uma ligação; e

R^7 ser hidrogênio, halogênio, ou $-[C(R^{15})_2]-Z$, onde

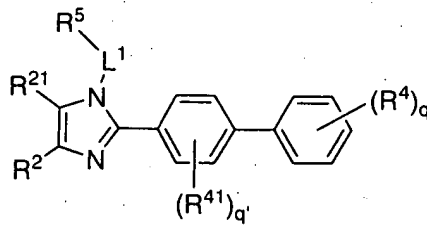
cada R^{15} é independentemente H, halogênio, ou (C_1-C_2) alquil; e

30 Z é $-H$, halogênio, $-OR^{11''}$, $-C(=O)R^{11''}$, $-C(=O)OR^{11''}$, $-C(=O)N(R^{11''})_2$, $-C(=N-OH)R^{11''}$, ou $-C(=S)N(R^{11''})_2$,

onde $R^{11''}$ é $-H$ ou $-(C_1-C_6)$ alquil).

26. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por: R^2 ser -halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

- 5 27. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por ser baseada na seguinte fórmula,



ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmaceuticamente aceitável, onde R^1 ser $-\text{L}^1-\text{R}^5$, onde

- 10 L^1 é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$ ou $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquil; onde m' é 1 ou 2;

R^5 é heteroaril opcionalmente substituído por um ou mais R^{5a} , onde

- 15 cada R^{5a} é independentemente halogênio, nitro, heteroaril, heterociclil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_8 cicloalquil, $(\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquil-, $(\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquenil)- C_1-C_6 alquil-, $(\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alquenil-, aril, arilalquil, arilóxi, ariloxiaril, aril C_{1-6} alcóxi, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ou $\text{N}(\text{R}^{11})_2$, onde

- 20 cada R^{5a} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos que independentemente podem ser-halogênio, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquil, arilóxi C_{0-6} alquil SO_2R^{11} , C_{0-6} alquil COOR^{11} , C_{0-6} alcoxiaril, C_1-C_6 haloalquil, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $-\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, ou $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

- 25 R^{21} é hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_6 haloalquil;

R^2 é $-\text{L}^3-\text{R}^7$, onde

L^3 é uma ligação; e

R^7 é hidrogênio, halogênio, $-\text{Z}$, ou $-\text{I}-\text{Z}$, onde

I é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m-$ ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquênil,

onde cada R^{15} é independentemente H, halogênio, ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil; e

Z é $-\text{H}$, halogênio, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
 $-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$, ou $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

5 cada R^4 e R^{41} é independentemente halogênio, oxo, nitro, $\text{CR}^{11}=\text{CR}^{11}\text{COOR}^{11}$, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil, aril $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquilcarbóxi, aril, heteroaril, heterociclil, heteroarilóxi, heterociclilóxi, $-\text{G}^1$, $-\text{E-G}^1$, ou $-\text{D-E-G}^1$, onde D é $-\text{O}$;

E é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m-$ ou $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil; e

10 G^1 é $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCON}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{COOR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SOR}^{11}$, ou $-\text{SR}^{11}$;

onde cada R^4 é opcionalmente substituído por um ou mais R^{4a} ,

onde cada R^{4a} é independentemente halogênio, arilóxi, aralquilóxi, ariloxialquil,

15 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxiaril, aril $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquilcarboxi, $-\text{G}'$, $-\text{E'-G}'$, ou $-\text{D'-E'-G}'$, onde

D' é $-\text{O}$;

E' é $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_m-$ ou $-\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil; e

G' é $-\text{H}$, halogênio, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, ou $-\text{SR}^{11}$;

20 cada m é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

q é 1, 2, 3, 4, ou 5,

q' é 0, 1, 2, 3, ou 4,

cada R^{11} é independentemente $-\text{hidrogênio}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquênil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil,

25 $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil-, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquênil)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil-, $(\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil)- $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquênil-, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, aril, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-aril, heteroaril, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-heteroaril, heterociclil, ou $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-heterociclil,

onde qualquer R^{11} é opcionalmente substituído por um ou mais radicais de R^{12} ;

cada R^{12} é independentemente halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$

alcóxi, $(\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil) $\text{C}=\text{O}(\text{OR}^{13})$; $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil OR^{13} , $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil COR^{13} , $\text{C}_0\text{-C}_6$

30 alquil SO_2R^{13} , $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil $\text{CONR}^{13}\text{OR}^{13}$, $\text{C}_0\text{-C}_6$

alquil $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $\text{C}_0\text{-C}_6$ alquil SR^{13} , $\text{C}_0\text{-C}_6$ haloalquil OR^{13} , arilóxi, aralquilóxi,

ariloxialquil, C₀₋₆alcoxiaril, arilC₀₋₆ alquilcarbóxi, -C₀₋₆ alquilN(R¹³)₂, -NR¹³SO₂ R¹³, ou -OC₀₋₆ alquilCOOR¹³;

cada R¹³ é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, C₃₋₈ cicloalquil, (C₃₋₈ cicloalquil)-C₁₋₆ alquil-, (C₃₋₈ cicloalquenil)-

5 C₁₋₆ alquil-, ou (C₃₋₈ cicloalquil)-C₂₋₆ alquenil-

R² é -L³-R⁷, onde

L³ é uma ligação; e

R⁷ é hidrogênio, halogênio, -Z, ou -I-Z, onde

I é -[C(R¹⁵)₂]_m- ou C₂₋₆alquenil,

10 onde cada R¹⁵ é independentemente H, halogênio, ou (C₁₋₆)alquil; e

Z é -H, halogênio, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, ou -C(=S)N(R¹¹)₂.

28. COMPOSTO QUÍMICO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por:

cada R⁴ é independentemente halogênio, aril, heteroaril, heterociclil, -G¹, ou -E-G¹,

15 onde

E é -[C(R¹⁵)₂]_m-, onde

cada R¹⁵ é independentemente hidrogênio ou halogênio; e

G¹ é -C₁₋₆alquil, -C₁₋₆haloalquil, halogênio, -OR¹¹, ou -SO₂R¹¹.

cada R⁴ é independentemente halogênio, aril, heteroaril, heterociclil, -G¹, ou -E-G¹,

20 onde

E é -[C(R¹⁵)₂]_m-, onde

cada R¹⁵ é independentemente hidrogênio ou halogênio; e

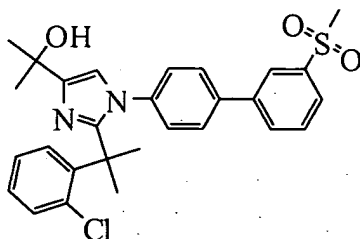
G¹ é -C₁₋₆alquil, -C₁₋₆haloalquil, halogênio, -OR¹¹, ou -SO₂R¹¹.

25 29 COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por:

se encontrar na listagem da Tabela 1.

30. COMPOSTO QUÍMICO, caracterizado por

ser baseada na seguinte fórmula,



ou um sal, isômero, ou produto deles derivado farmaceuticamente aceitável.

31. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA caracterizada por:

5 compreender quaisquer dos compostos químicos descritos nas reivindicações de 1 a 30, ou produto deles derivado farmaceuticamente aceitável num portador farmaceuticamente aceitável.

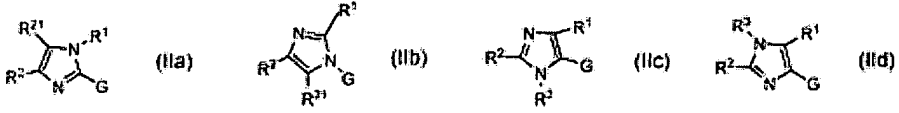
10 32. USO DE COMPOSTO QUÍMICO PARA PREPARO DE MEDICAMENTO, caracterizado por:

compreender o emprego de quaisquer dos compostos químicos descritos nas reivindicações de 1 a 30, ou produto deles derivado farmaceuticamente aceitável para o tratamento, prevenção, inibição ou melhoria dos sintomas de doenças ou distúrbios modulados ou de qualquer modo afetados por um receptor de atividade nuclear ou no qual a atividade do receptor nuclear está implicada, compreendendo a administração a um

15 paciente que dele necessite, especialmente em face de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerose, mal de Gilstone, acne vulgar, condições

20 cutâneas de acne, diabetes, mal de Parkinson, câncer, mal de Alzheimer, inflamação, distúrbios imunológicos, distúrbios lipídicos, obesidade, condições caracterizadas por perturbação da função de barreira epidérmica, condições de distúrbios por diferenciação ou excesso de proliferação da membrana mucosa ou da pele, ou distúrbios cardiovasculares.

25



RESUMO
COMPOSIÇÃO PARA USO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS ATRAVÉS DA MEDICINA NUCLEAR E MÉTODOS DE USO E
PARA MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE RECEPTOR NUCLEAR

- 5 O presente pedido apresenta fórmulas de compostos da invenção tais como as fórmulas IIa, IIb, IIc ou IId, e seus, farmacêuticamente aceitáveis, sais, isômeros e produtos deles derivados, úteis como moduladores de atividade do receptor X do fígado, onde R^1 , R^2 , R^{21} , R^3 e G são definidos. Composições farmacêuticas que os contenham e os métodos de preparo e uso são também
- 10 revelados.