

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

(21) **PI0615948-6 A2**

(22) Data de Depósito: 06/09/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



* B R P I 0 6 1 5 9 4 8 A 2 *

(51) Int.Cl.:

C07C 59/68 2006.01
C07C 317/04 2006.01
C07D 213/64 2006.01
C07D 237/04 2006.01
C07D 277/24 2006.01
C07D 333/34 2006.01
C07D 417/04 2006.01
A61K 31/10 2006.01
A61K 31/192 2006.01
A61K 31/381 2006.01
A61K 31/427 2006.01
A61K 31/4155 2006.01
A61K 31/4418 2006.01
A61P 3/04 2006.01
A61P 3/06 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO ATIVO DE PPAR, SUA COMPOSIÇÃO, SEU KIT E SEU USO**

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2005 US 60/715,214,
05/04/2006 US 60/789,387, 05/04/2006 US 60/789,387, 07/09/2005
US 60/715,214

(73) Titular(es): Plexxikon, Inc.

(72) Inventor(es): BYUNGHUN LEE, CHAO ZHANG, DEAN R.
ARTIS, JACK LIN, PATRICK WOMACK, PRABHA N. IBRAHIM,
REBECCA L. ZUCKERMAN, SHENGHUA SHI, WEIRU WANG

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034764 de 06/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030567 de 15/03/2007

(57) Resumo: COMPOSTO ATIVO DE PPAR, SUA COMPOSIÇÃO, SEU KIT E SEU USO. Compostos são descritos que são ativos em pelo menos um dentre PPAR α , PPAR δ e PPAR γ , que são úteis para métodos profiláticos e/ou terapêuticos que envolvem a modulação de pelo menos um dentre PPAR α , PPAR δ e PPAR γ .

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO ATIVO DE PPAR, SUA COMPOSIÇÃO, SEU KIT E SEU USO**".

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício do Ped. Prov. U.S. Nº 60/715.214, depositado em 7 de setembro de 2005 e Ped. Prov. U.S. Nº 60/789,387, depositado em 5 de abril de 2006 ambos dos quais estão aqui incorporados por referência em suas totalidades e para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se ao campo de moduladores para membros da família de receptores nucleares identificados como receptores ativados por proliferador de peroxissoma.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 A seguinte descrição é fornecida somente para ajudar o entendimento do leitor. Nenhuma das referências citadas ou informação fornecida é admitida ser técnica anterior à presente invenção. Cada uma das referências citadas aqui é incorporada por referência em sua totalidade, à mesma extensão como se cada referência fosse individualmente indicada ser incorporada por referência aqui em sua totalidade.

20 Os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs) formam uma subfamília na superfamília de receptor nuclear. Três isoformas, codificadas por genes separados, foram identificadas até aqui: PPAR γ , PPAR α , e PPAR δ .

25 Existem duas isoformas de PPAR γ expressas no nível de proteína em camundongo e humano, $\gamma 1$ e $\gamma 2$. Elas diferem-se apenas pelo fato de que a última tem 30 aminoácidos adicionais em seu término N devido ao uso de promotor diferencial dentro do mesmo gene, e processamento de RNA alternativo subsequente. PPAR $\gamma 2$ é expresso primariamente em tecido adiposo, enquanto PPAR $\gamma 1$ é expresso em uma ampla faixa de tecidos.

30 PPAR α de murino foi o primeiro membro desta subclasse de receptor nuclear a ser clonado; visto que foi clonado de humanos. PPAR α é expresso em numerosos tecidos metabolicamente ativos, incluindo fígado, rim, coração, músculo esquelético, e gordura marrom. Ele está também pre-

sente em monócitos, endotélio vascular, e células de músculo liso vascular. A ativação de PPAR α induz a proliferação de peroxissoma hepática, hepatomegalia, e hepatocarcinogênese em roedores. Estes efeitos tóxicos não são observados em humanos, embora os mesmos compostos ativem espécies cruzadas de PPAR α .

PPAR δ humano foi clonado no ano de 1990 e subsequentemente clonado de roedores. PPAR δ é expresso em uma ampla faixa de tecidos e células com os níveis mais elevados de expressão encontrados no trato digestivo, coração, rim, fígado, adiposo, e cérebro.

Os PPARs são fatores de transcrição dependentes de ligante que regulam a expressão de gene-alvo por ligação dos elementos de resposta a proliferador de peroxissoma específicos (PPREs) em sítios realçadores de genes regulados. PPARs possuem uma estrutura modular composta de domínios funcionais que incluem um domínio de ligação de DNA (DBD) e um domínio de ligação de ligante (LBD). O DBD especificamente liga PPREs na região regulatória de genes responsivos por PPAR. O DBD, localizado na metade do terminal C do receptor contém o domínio de ativação dependente de ligante, AF-2. Cada receptor liga-se a seu PPRE como um heterodímero com um receptor X retinoide (RXR). Na ligação de um agonista, a conformação de um PPAR é alterada e estabilizada de modo que uma fenda de ligação, elaborada em parte do domínio AF-2, é criada e o recrutamento de coativadores transcricionais ocorre. Coativadores aumentam a capacidade de receptores nucleares iniciarem o processo de transcrição. O resultado da interação PPAR-coativador induzida por agonista no PPRE é um aumento na transcrição de gene. Sub-regulação da expressão de gene por PPARs parece ocorrer através de mecanismos indiretos. (Bergen e outros, 2002, *Diabetes Tech. & Ther.*, 4:163-174).

A primeira clonagem de um PPAR (PPAR α) ocorreu no curso da pesquisa para o alvo molecular de agentes de proliferação de peroxissoma hepático de roedor. Desde então, numerosos ácidos graxos e seus derivados, incluindo uma variedade de eicosanoides e prostaglandinas, foram mostrados servir como ligantes dos PPARs. Desse modo, estes receptores

podem desempenhar um papel central no sentido de níveis de nutrientes e na modulação de seu metabolismo. Além disso, PPARs são os alvos primários de classes selecionadas de compostos sintéticos que foram empregados no tratamento bem-sucedido de diabetes e dislipidemia. Como tal, um
5 entendimento das características moleculares e fisiológicas destes receptores tornou-se extremamente importante para o desenvolvimento e utilização de fármacos empregados para tratar distúrbios metabólicos.

Kota e outros, *Pharmacological Research*, 2005, **51**:85-94, fornecem uma revisão de mecanismos biológicos que envolvem PPARs que
10 inclui uma descrição da possibilidade de empregar moduladores de PPAR para tratamento de uma variedade de condições, incluindo distúrbios inflamatórios crônicos tais como aterosclerose, artrite e síndrome do intestino inflamatória, distúrbios retiniais associados com angiogênese, fertilidade aumentada, e doenças neurodegenerativas.

15 Yousef e outros, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004, (3):156-166, descreve os efeitos antiinflamatórios de agonistas de PPAR α , PPAR γ e PPAR δ , sugerindo que agonistas de PPAR podem ter um papel no tratamento de doenças neuronais tais como doença de Alzheimer e doenças autoimunes tais como doença do intestino inflamatória e esclerose
20 múltipla. Um papel potencial para agonistas de PPAR no tratamento da doença de Alzheimer foi descrito em Combs e outros, *Journal of Neuroscience* 2000, **20**(2):558 e um tal papel para agonistas de PPAR na doença de Parkinson é descrito em Breidert e outros, *Journal of Neurochemistry*, 2002, **82**:615. Uma função relacionada potencial de agonistas de PPAR no trata-
25 mento da doença de Alzheimer, aquela de regulação da enzima de processamento de APP BACE, foi descrita em Sastre e outros, *Journal of Neuroscience*, 2003, **23**(30):9796. Estes estudos coletivamente indicam que agonistas de PPAR podem fornecer vantagens no tratamento de uma variedade de
30 doenças neurodegenerativas agindo-se através de mecanismos complementares.

A descrição dos efeitos antiinflamatórios de agonistas de PPAR está também disponível em Feinstein, *Drug Discovery Today: Therapeutic*

Strategies, 2004, 1(1):29-34, em relação à esclerose múltipla e doença de Alzheimer; Patel e outros, *The Journal of Immunology*, 2003, 170:2663-2669 em relação à doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e asma; Lovett-Racke e outros, *The Journal of Immunology*, 2004, 172:5790-5798 em relação à doença autoimune; Malhotra e outros, *Expert Opinions in Pharmacotherapy*, 2005, 6(9):1455-1461, em relação à psoríase; e Storer e outros, *Journal of Neuroimmunology*, 2005, 161:113-122, em relação à esclerose múltipla.

Esta ampla faixa de papéis para os PPARs que foram descritos sugere que PPAR α , PPAR γ e PPAR δ podem desempenhar um papel em uma ampla faixa de eventos que envolvem a vasculatura, incluindo estabilidade e formação de placa aterosclerótica, trombose, tônus vascular, angiogênese, câncer, gravidez, doença pulmonar, doença autoimune, e distúrbios neurológicos.

Entre os ligantes sintéticos identificados para PPARs estão as tiazolidinadionas (TZDs). Estes compostos foram originalmente desenvolvidos com base em seus efeitos de sensibilização à insulina em estudos de farmacologia animal. Subsequentemente, foi descoberto que TZDs induziram diferenciação de adipócito e expressão aumentada de genes de adipócito, incluindo a proteína de ligação de ácido graxo de adipócito aP2. Independentemente, foi descoberto que PPAR γ interagiu com um elemento regulatório do gene de aP2 que controlou sua expressão específica de adipócito. Com base nestas observações seminais, experiências foram realizadas as quais determinaram que TZDs foram agonistas e ligantes de PPAR γ e demonstraram uma correlação definida entre suas atividades de PPAR γ *in vitro* e suas ações de sensibilização à insulina *in vivo* (Bergen e outros, *supra*).

Diversas TZDs, incluindo troglitazona, rosiglitazona, e pioglitazona, têm atividade antidiabética e de sensibilização à insulina em humanos com diabetes tipo 2 e tolerância à glicose prejudicada. Farglitazar é um agonista seletivo de PPAR γ de não-TZD muito potente que foi recentemente mostrado ter eficácia antidiabética bem como de alteração lipídica em humanos. Além daqueles ligantes de PPAR γ potentes, um subgrupo dos fár-

macos antiinflamatórios não-esteroidais (NSAIDs), incluindo indometacina, fenoprofeno, e ibuprofeno, exibiu atividades de PPAR γ e PPAR α fracas (Bergen e outros, *supra*).

Os fibratos, ácidos carboxílicos anfipáticos que foram provados
5 úteis no tratamento de hipertrigliceridemia, são ligantes de PPAR α . O membro prototípico desta classe de composto, clofibrato, foi desenvolvido antes da identificação de PPARs, empregando-se ensaios *in vivo* em roedores para estimar a eficácia de redução de lipídeo. (Bergen e outros, *supra*).

Fu e outros, *Nature*, 2003, **425**:9093, demonstraram que o com-
10 posto de ligação de PPAR α , oleiletanolamida, produz saciedade e reduz o ganho de peso corporal em camundongos.

Clofibrato e fenofibrato foram mostrados ativar PPAR α com uma seletividade de 10 vezes sobre PPAR γ . Bezafibrato age como um pan-
agonista que mostra potência similar em todas as três isoformas de PPAR.
15 Wy-14643, o análogo de ácido 2-ariltioacético de clofibrato, é um potente agonista de PPAR α de murino bem como um agonista de PPAR γ fraco. Em humanos, todos os fibratos devem ser empregados em doses altas (200-1.200 mg/dia) para obter atividade de redução de lipídeo eficaz.

TZDs e não-TZDs foram também identificadas as quais são a-
20 gonistas de PPAR γ/α duais. Devido à atividade agonista de PPAR α adicional, esta classe de compostos tem eficácia de alteração de lipídeo potente além de atividade anti-hiperglicêmica em modelos animais de diabetes e distúrbios lipídicos. KRP-297 é um exemplo de um agonista de PPAR γ/α dual de TZD (Fajas, *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**:18779-18789); além disso DRF-
25 2725 e AZ-242 são agonistas de PPAR γ/α duais de não-TZD (Lohray e outros, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**:2675-2678; Cronet e outros, *Structure (Camb.)*, 2001, **9**:699-706).

A fim de definir o papel fisiológico de PPAR δ , esforços foram feitos para desenvolver novos compostos que ativam este receptor de uma
30 maneira seletiva. Entre os ácidos carboxílicos α -substituídos previamente descritos, o ligante de PPAR δ potente L-165041 demonstrou seletividade de agonista de aproximadamente 30 vezes para este receptor sobre PPAR γ ; e

foi inativo em PPAR α de murino (Liebowitz e outros, 2000, FEBS Lett., 473:333-336). Este composto foi descoberto aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade em roedores. Foi também relatado que GW501516 foi um agonista de PPAR δ altamente seletivo, potente que produziu mudanças benéficas em parâmetros de lipídeo de soro em macacos resos resistentes à insulina, obesos. (Oliver e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98:5306-5311).

Além dos compostos descritos acima, certos derivados de tiazol ativos em PPARs foram descritos (Cadilla e outros, Pedido Internacional PCT/US01/149320, Public. Internac. WO 02/062774, incorporados aqui por referência em sua totalidade).

Alguns ácidos tricíclicos- α -alquiloxifenilpropionícos foram descritos como agonistas de PPAR α/γ duais em Sauerberg e outros, *J. Med. Chem.* 2002, 45:789-804.

Um grupo de compostos que são declarados ter atividade igual em PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ é descrito em Morgensen e outros, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2002, 13:257-260.

Oliver e outros, descrevem um agonista de PPAR δ seletivo que promove o transporte de colesterol reverso. (Oliver e outros, *supra*).

Yamamoto e outros, Patente dos Estados Unidos N $^{\circ}$. 3.489.767 descrevem "derivados de ácido 1-(fenilsulfonil)-indolil alifático" que são declarados ter "ações antiflogísticas, analgésicas e antipiréticas." (Col. 1, linhas 16-19.)

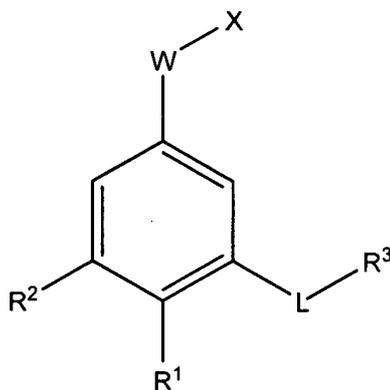
Kato e outros, Pedido de Patente Europeu 94101551.3, Publicação N $^{\circ}$. 0 610 793 A1, descrevem o uso de ácido 3-(5-metóxi-1-p-toluenosulfonilindol-3-il)propioníco (página 6) e ácido 1-(2,3,6-tri-isopropilfenilsulfonil)-indol-3-propioníco (página 9) como intermediários na síntese de derivados de morfolina tetracíclica-particulares úteis como analgésicos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos compostos ativos em PPARs, que são úteis para uma variedade de aplicações incluindo, por exemplo, métodos terapêuticos e/ou profiláticos que envolvem modulação de pelo menos

- um dentre PPAR α , PPAR δ e PPAR γ . Incluídos são compostos que têm sig-
nificante *pan*-atividade sobre a família de PPAR (isto é, PPAR α , PPAR δ e
PPAR γ , bem como compostos que têm especificidade significativa (pelo me-
nos atividade 5-, 10-, 20-, 50- ou 100 vezes maior) em um único PPAR ou
5 em dois dos três PPARs.

Em um aspecto, a invenção fornece compostos de Fórmula I
como segue:



Fórmula I

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 10 X é selecionado a partir do grupo que consiste em -C(O)OR¹⁶,
-C(O)NR¹⁷R¹⁸ e um isómero de ácido carboxílico;
- W é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação
covalente, -NR⁵¹(CR⁴R⁵)₁₋₂, O (CR⁴R⁵)₁₋₂, S (CR⁴R⁵)₁₋₂, (CR⁴R⁵)₁₋₃ e
CR⁶=CR⁷;
- 15 R¹ e R² são selecionados independentemente a partir do grupo
que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, al-
quinila inferior, -SR⁹ e -OR⁹, em que alquila inferior, alquenila inferior e al-
quinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes
selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi infe-
20 rior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior subs-
tituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que
cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substitu-
ídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que con-
siste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por

flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

5 R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_m-(Y)p]_r-R^{10}$ e $-(CR^4R^5)_m-(Y)p]_r-Ar_1-M-Ar_2$;

L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$, $-NR^{52}-$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{52}-$, $-NR^{52}C(Z)-$, $-NR^{52}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{52}-$, $-NR^{52}C(Z)NR^{52}-$, e $-NR^{52}S(O)_2NR^{52}-$;

10 Y é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)-$, $-NR^{54}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)NR^{54}-$, e $-NR^{54}S(O)_2NR^{54}-$;

Ar_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em arileno opcionalmente substituído e heteroarileno opcionalmente substituído;

15 M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$, e $-S(O)_n-$;

Ar_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída ;

20 R^4 e R^5 em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

25 um R^4 ou R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heteroci-

30

cloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

5 quaisquer dois dentre R⁴ e R⁵ nos mesmos ou diferentes carbonos combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

15 R⁶ e R⁷ são independentemente hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

20 um dentre R⁶ e R⁷ é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e o outro dentre R⁶ e R⁷ é hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais

substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

- 5 R⁶ e R⁷ combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída
10 por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

- R⁹ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R⁹ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno seja li-
15 gado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R⁹ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcional-
20 mente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcional-
25 mente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qual-
30 quer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que substituintes de cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de alquila,

C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R¹⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída ;

R⁵¹ e R⁵² em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, entretanto, contanto que qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de -NR⁵¹ ou -NR⁵² é flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R⁵³ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R⁵³ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de -NR⁵³, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R⁵³ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de -NR⁵³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -C(Z)NR¹¹R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹³, -C(Z)R¹³ e -C(Z)OR¹⁵, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em

flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligada ao N de qualquer $-NR^{53}$ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$;

R^{54} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{54} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de qualquer $-NR^{54}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{54} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de qualquer $-NR^{54}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao N de qualquer $-NR^{54}$ seja selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, al-

quenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em

5 flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$;

R^{11} e R^{12} em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou R^{12} é C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou

10 R^{12} é C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a

15 partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ seja selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila

20 e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$,

25 alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$; ou

30 R^{11} e R^{12} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalqui-

la monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

R¹³ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R¹³ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado a C(Z) de -C(Z)R¹³ ou S(O)₂ de -S(O)₂R¹³, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R¹³ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a C(Z) de -C(Z)R¹³ ou S(O)₂ de -S(O)₂R¹³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que a alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, substituintes opcionais de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R¹⁵ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R¹⁵ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado a O de OR¹⁵, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R¹⁵ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a O de OR¹⁵, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas

com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao O de qualquer OR^{15} seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$;

R^{16} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R^{16} for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao O de $-OR^{16}$ seja flúor;

R^{17} e R^{18} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila

monocíclica de 5-7 membros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R¹⁷ e/ou R¹⁸ for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de NR¹⁷R¹⁸ seja flúor; ou

R¹⁷ e R¹⁸ junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila monocíclica contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R¹⁹ e R²⁰ são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila,

heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$; ou

5 R^{19} e R^{20} combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

10 R^{21} , R^{22} e R^{23} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila inferior ligado ao O, S ou N de qualquer de OR^{21} , SR^{21} , NR^{21} , NR^{22} ou NR^{23} seja flúor e também contanto, entretanto, que R^{21} ligado a S, $S(O)$, $S(O)_2$ ou $C(Z)$ não seja hidrogênio; ou

20 R^{22} e R^{23} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

30 Z é O ou S;
 m é 1, 2, 3 ou 4;
 n é 1 ou 2;
 p é 0 ou 1, contanto, entretanto, que quando p for 1, m for 1 e L

for O, S, $-NR^{52}$, $-C(Z)NR^{52}$, $-S(O)_2NR^{52}$, $-NR^{52}C(Z)NR^{52}$ ou $NR^{52}S(O)_2NR^{52}$, em seguida Y não seja $-O-$, $-S-$, $-NR^{53}$, $-NR^{54}C(Z)$, $-NR^{54}S(O)_2$, $-NR^{54}C(Z)NR^{54}$ ou $-NR^{54}S(O)_2NR^{54}$; e

r seja 0 ou 1.

5 Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos um dentre R^1 e R^2 é diferente de hidrogênio. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é diferente de hidrogênio e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é diferente de hidrogênio e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio. Pelo menos em uma modalidade, um
10 dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são ambos hidrogênio.

15 Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, em que R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do
20 grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Pelo menos em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor,
25 $-OH$, alcóxi inferior e alquiltio inferior.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos um dentre R^1 e R^2 é halogênio, alquila inferior ou C_{3-6} cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi infe-
30 rior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C_{3-6} cicloalquila, em que C_{3-6} cicloalquila, como R^1 , R^2 ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou

mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente um dentre R¹ e R² é hidrogênio, preferivelmente R¹ é hidrogênio e R² é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila, ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor.

Em uma modalidade de compostos de Fórmula I, W é -(CR⁴R⁵)₁₋₃- ou -CR⁶=CR⁷-. Em uma modalidade preferida, W é -CH₂CH₂- ou -CH₂-, mais preferivelmente -CH₂-, também, em que X é -COOH. Em uma modalidade, W é -(CH₂)₁₋₃- e pelo menos um dentre R¹ e R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alcóxi inferior e alquiltio inferior. Em uma modalidade, W é -CH₂CH₂- ou -CH₂-, mais preferivelmente -CH₂-, X é -COOH e pelo menos um dentre R¹ e R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alcóxi inferior e alquiltio inferior.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -NR⁵²-, -C(Z)-, -S(O)_n-, -C(Z)NR⁵²-, -NR⁵²C(Z)-, -NR⁵²S(O)₂- e -S(O)₂NR⁵²- onde L é preferivelmente -O- ou -S(O)₂-, mais preferivelmente -S(O)₂-.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -NR⁵²-, -C(Z)-, -S(O)_n-, -C(Z)NR⁵²-, -NR⁵²C(Z)-, -NR⁵²S(O)₂-, e -S(O)₂NR⁵²-, preferivelmente -O- ou -S(O)₂-, mais preferivelmente -S(O)₂- e pelo menos um dentre R¹ e R² é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, O, H, alcóxi inferior, e alquiltio inferior.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, -NR⁵²-, -C(Z)-, -S(O)_n-, -C(Z)NR⁵²-, -NR⁵²C(Z)-, -NR⁵²S(O)₂-, e -S(O)₂NR⁵²-, preferivelmente -O- ou -S(O)₂-, mais preferivelmente -S(O)₂- e W é -(CR⁴R⁵)₁₋₃- ou -CR⁶=CR⁷-, pre-

ferivelmente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$, mais preferivelmente $-\text{CH}_2-$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{52}-$, $-\text{C}(\text{Z})-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{52}-$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{Z})-$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}-$, preferivelmente $-\text{O}-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$, mais preferivelmente $-\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{R}^3$ é $-\text{R}^{10}$ ou $-\text{Ar}_1-\text{M}-\text{Ar}_2$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{52}-$, $-\text{C}(\text{Z})-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{52}-$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{Z})-$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}-$, preferivelmente $-\text{O}-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$, mais preferivelmente $-\text{S}(\text{O})_2-$; W é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, preferivelmente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$, mais preferivelmente $-\text{CH}_2-$ e pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-\text{SR}^9$ ou $-\text{OR}^9$, preferivelmente $-\text{OR}^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OH}$, alcóxi inferior e alquiltio inferior, também em que X é preferivelmente $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{52}-$, $-\text{C}(\text{Z})-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{52}-$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{Z})-$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2-$, e $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}-$, preferivelmente $-\text{O}-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$, mais preferivelmente $-\text{S}(\text{O})_2-$, W é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, preferivelmente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$, mais preferivelmente $-\text{CH}_2-$ e pelo menos um dentre R^1 e R^2 é halogênio, alquila inferior ou C_{3-6} cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C_{3-6} cicloalquila, em que C_{3-6} cicloalquila, como R^1 , R^2 ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente um dentre R^1 e R^2 é hidrogênio, preferivelmente R^1 é hidrogênio e R^2 é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor, também em que X é

preferivelmente $-C(O)OR^{16}$ ou um isómero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é $-C(O)OH$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$, $-NR^{52-}$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{52-}$, $-NR^{52}C(Z)-$, $-NR^{52}S(O)_2-$, e $-S(O)_2NR^{52-}$, preferivelmente $-O-$ ou $-S(O)_2-$, mais preferivelmente $-S(O)_2-$, W é $-(CH_2)_{1-3}-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, mais preferivelmente $-CH_2-$, $-R^3$ é $-R^{10}$ ou $-Ar_1-M-Ar_2$ e pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alcóxi inferior e alquiltio inferior, também em que X é preferivelmente $-C(O)OR^{16}$ ou um isómero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é $-C(O)OH$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$, $-NR^{52-}$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{52-}$, $-NR^{52}C(Z)-$, $-NR^{52}S(O)_2-$, e $-S(O)_2NR^{52-}$, preferivelmente $-O-$ ou $-S(O)_2-$, mais preferivelmente $-S(O)_2-$; W é $-(CH_2)_{1-3}-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, mais preferivelmente $-CH_2-$, $-R^3$ é $-R^{10}$ ou $-Ar_1-M-Ar_2$, e pelo menos um dentre R^1 e R^2 é halogênio, alquila inferior ou C_{3-6} cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C_{3-6} cicloalquila, em que C_{3-6} cicloalquila, como R^1 , R^2 ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente um dentre R^1 e R^2 é hidrogênio, preferivelmente R^1 é hidrogênio e R^2 é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor, também em que X é preferivelmente $-C(O)OR^{16}$ ou um isómero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é $-C(O)OH$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecio-

nado a partir de $-S(O)_2-$, $-NR^{52}S(O)_2-$, e $-S(O)_2NR^{52}-$, preferivelmente $-S(O)_2-$; W é $-(CH_2)_{1-3}-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, mais preferivelmente $-CH_2-$, e pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor,
 5 $-OH$, alcóxi inferior e alquiltio inferior, também em que X é preferivelmente $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é $-C(O)OH$.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmula I, L é selecionado a partir de $-S(O)_2$, $-NR^{52}S(O)_2$ e $-S(O)_2NR^{52}$, preferivelmente $-S(O)_2$, W é $-(CH_2)_{1-3}-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, mais preferivelmente $-CH_2-$, $-R^3$ é $-R^{10}$ ou $-Ar_1-M-Ar_2$, e pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste
 10 em flúor, $-OH$, alcóxi inferior e alquiltio inferior, também em que X é preferivelmente $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é $-C(O)OH$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmula I, L é $-O-$ e R^3 é $-[(CR^4R^5)_m-(Y)_p]_r-Ar_1-M-Ar_2$. Em uma modalidade de compostos de Fórmula I,
 20 L é $-O-$ e R^3 é R^{10} , em que R^{10} é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade de compostos de Fórmula I, L é $-O-$ e R^3 é R^{10} , em que R^{10} é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor (por exemplo, CF_3 ou CF_2CF_3), alcóxi inferior,
 25 alcóxi inferior substituído por flúor (por exemplo, OCF_3 ou OCF_2CF_3), alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor (por exemplo, SCF_3 ou SCF_2CF_3).

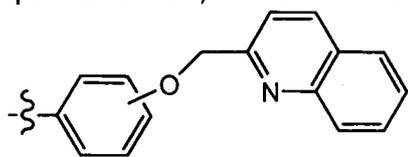
Em uma modalidade de compostos de Fórmula I, L é $-S(O)_2$ e R^3 é $-[(CR^4R^5)_m-(Y)_p]_r-Ar_1-M-Ar_2$. Em uma modalidade de compostos de
 30 Fórmula I, L é $-S(O)_2$ e R^3 é R^{10} , em que R^{10} é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade de compostos de Fórmula I, L é $-S(O)_2$ e R^3 é R^{10} , em que R^{10} é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes

intes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor (por exemplo, CF₃ ou CF₂CF₃), alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor (por exemplo, OCF₃ ou OCF₂CF₃), alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor (por exemplo, SCF₃ ou SCF₂CF₃).

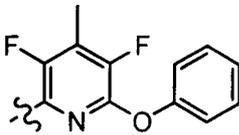
Em uma modalidade de compostos de Fórmula I, L é -S(O)₂ e -R³ é R¹⁰, em que R¹⁰ é fenila opcionalmente substituída, W é -(CH₂)₁₋₃-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, mais preferivelmente -CH₂-, e pelo menos um dentre R¹ e R² é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alcóxi inferior e alquiltio inferior, também em que X é preferivelmente -C(O)OR¹⁶ ou um isómero de ácido carboxílico, mais preferivelmente em que X é -C(O)OH.

Em uma modalidade, relativo a qualquer uma das modalidades anteriores, quando L for -S(O)₂NR⁵², R⁵² será hidrogênio e R² será hidrogênio, R¹ será diferente de -OCH₃. Em uma modalidade, relativo a qualquer uma das modalidades anteriores, quando L for -S(O)₂NR⁵²-, R¹ será hidrogênio.

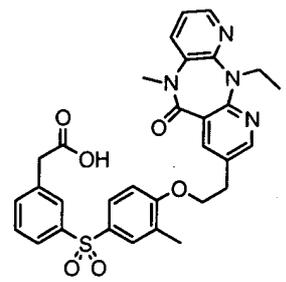
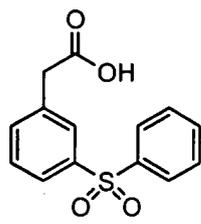
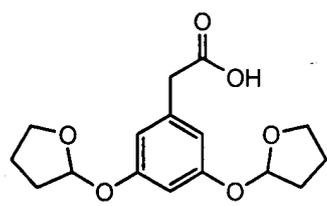
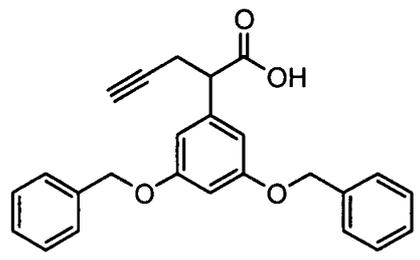
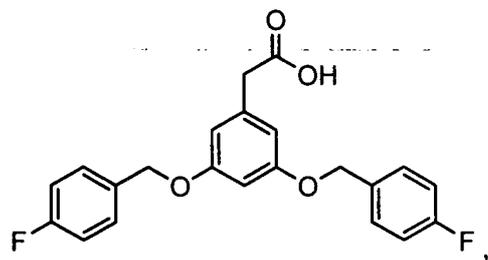
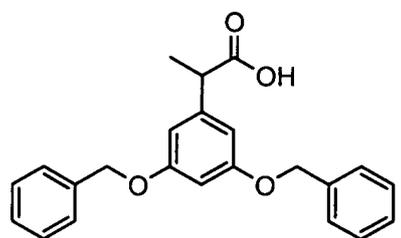
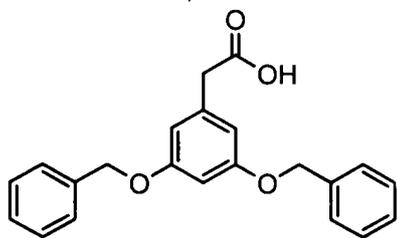
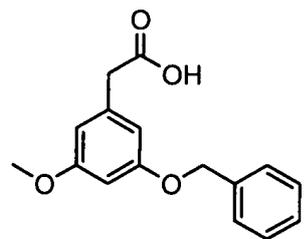
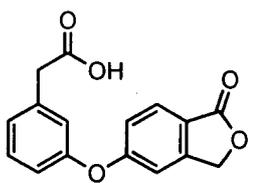
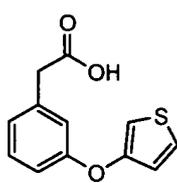
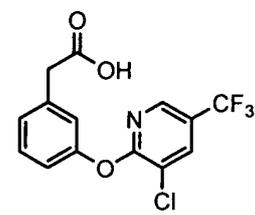
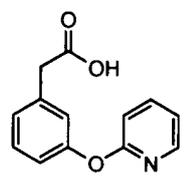
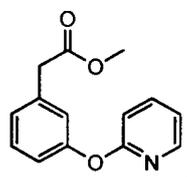
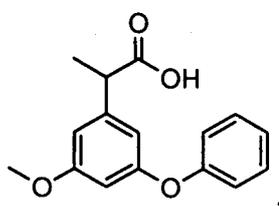
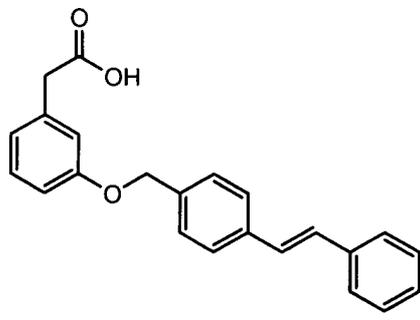
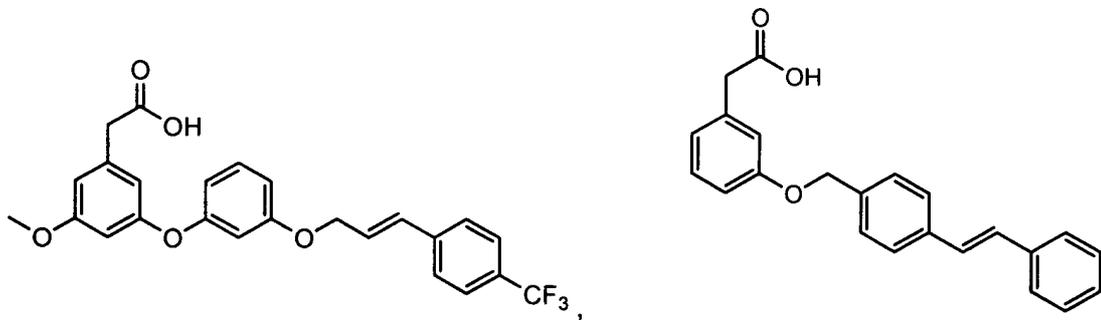
Em uma modalidade, relativo a qualquer das modalidades anteriores, compostos são excluídos em que L é -O- ou -S-, r = 1, p = 0, m é 1, 2, 3 ou 4, e -R¹⁰ ou -Ar₁- é pirazolila opcionalmente substituída, imidazolila opcionalmente substituída, isoxazolila opcionalmente substituída, oxazolila opcionalmente substituída, tiazolila opcionalmente substituída, ou isotiazolila opcionalmente substituída; compostos são da mesma forma excluídos em que L é -O-, R³ é -R¹⁰ ou -(CR⁴R⁵)_m-R¹⁰, e -R¹⁰ tem uma estrutura de

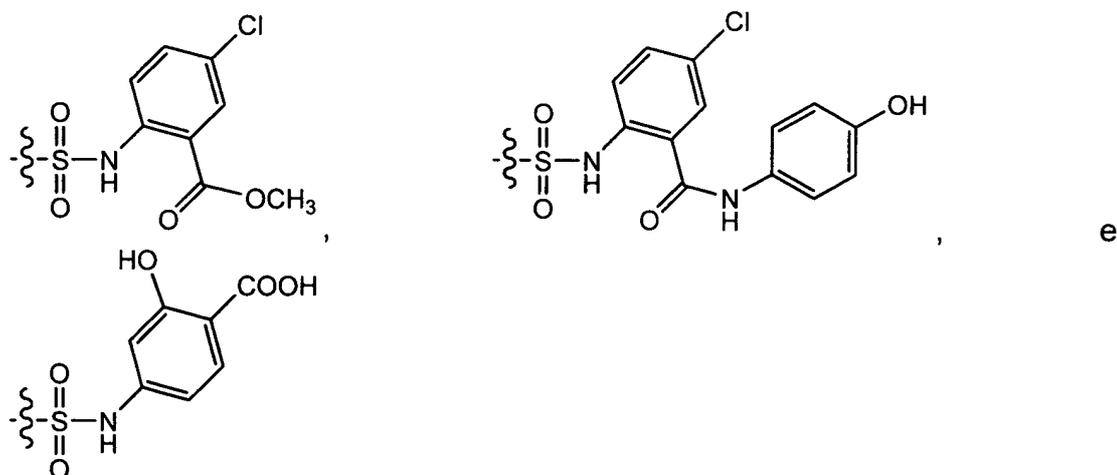


, em que ξ indica o ponto de ligação ao L ou -(CR⁴R⁵)_m- e em que os anéis de fenila ou quinolinila de R¹⁰ são opcionalmente substituídos; compostos são da mesma forma excluídos em que L é

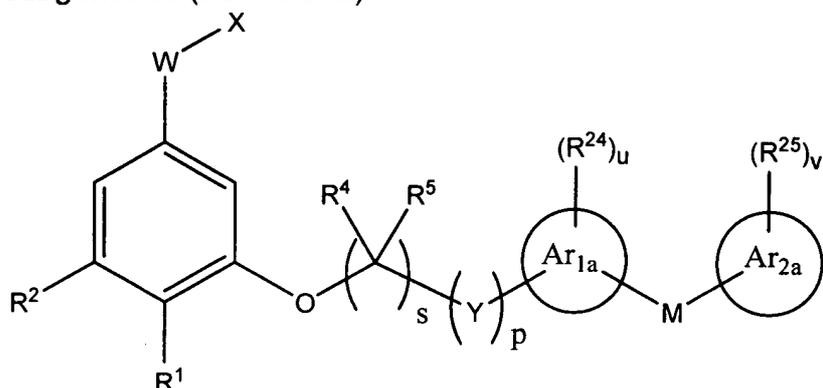
-O- e R³ tem uma estrutura de , em que o anel de fenila é

opcionalmente substituído e em que ξ indica o ponto de ligação ao L; os seguintes compostos são da mesma forma excluídos:





Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte estrutura subgenérica (Fórmula Ia):



Fórmula Ia

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

5 W, X, R¹, R², R⁴, R⁵, Y, M e p são como definidos para Fórmula I;

Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em arileno e heteroarileno;

10 Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em arila e heteroarila;

R²⁴ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, -NO₂, -CN, -OR²⁶, -SR²⁶, -OC(O)R²⁶, -OC(S)R²⁶, -C(O)R²⁶, -C(S)R²⁶, -C(O)OR²⁶, -C(S)OR²⁶, -S(O)R²⁶, -S(O)₂R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸,
15 -C(S)NR²⁷R²⁸, -S(O)₂NR²⁷R²⁸, -C(NH)NR²⁷R²⁸, -NR²⁶C(O)R²⁶, -NR²⁶C(S)R²⁶,

-NR²⁶S(O)₂R²⁶, NR²⁶C(O)NR²⁷R²⁸, NR²⁶C(S)NR²⁷R²⁸, -NR²⁶S(O)₂NR²⁷R²⁸, e -NR²⁷R²⁸, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸ e em que alquenila inferior e alquinila inferior são
 5 opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e R³⁵;

R²⁵ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -NO₂, -CN,
 10 -OR²⁹, -SR²⁹, -OC(O)R²⁹, -OC(S)R²⁹, -C(O)R²⁹, -C(S)R²⁹, -C(O)OR²⁹, -C(S)OR²⁹, -S(O)R²⁹, -S(O)₂R²⁹, -C(O)NR²⁹R²⁹, -C(S)NR²⁹R²⁹, -S(O)₂NR²⁹R²⁹, -C(NH)NR³⁰R³¹, -NR²⁹C(O)R²⁹, -NR²⁹C(S)R²⁹, -NR²⁹S(O)₂R²⁹, -NR²⁹C(O)NR²⁹R²⁹, -NR²⁹C(S)NR²⁹R²⁹, -NR²⁹S(O)₂NR²⁹R²⁹ e -NR²⁹R²⁹, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³²
 15 e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³⁵ e -R³² e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou
 20 mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³⁵, -R³³ e -R³⁴;

R²⁶, R²⁷ e R²⁸ em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alceno deste seja
 25 ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁴ e C₃₋₆ alquinila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alcino deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁴, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸ e em que alquenila
 30 inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³⁵, também contanto, entretanto, que R²⁶ ligado

a S, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ não seja hidrogênio ou R²⁷ e R²⁸ combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar cicloalquilamino;

R²⁹, R³⁰ e R³¹ em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alceno deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁵, C₃₋₆ alquinila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alcino deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁵, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila ou

R³⁰ e R³¹ combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar uma heterocicloalquila de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³² e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³⁵ e -R³² e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila de 5-7 membros e heteroarila contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR³⁶, -SR³⁶, -NHR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³³, -R³⁴ e -R³⁵, também contanto, entretanto, que R²⁹ ligado a S, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ não seja hidrogênio;

R³² em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, R³³, R³⁴ e R³⁵.

R³³ em cada ocorrência é independentemente alquenila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³⁵;

R^{34} em cada ocorrência é independentemente alquinila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $-NR^{37}R^{38}$ e $-R^{35}$;

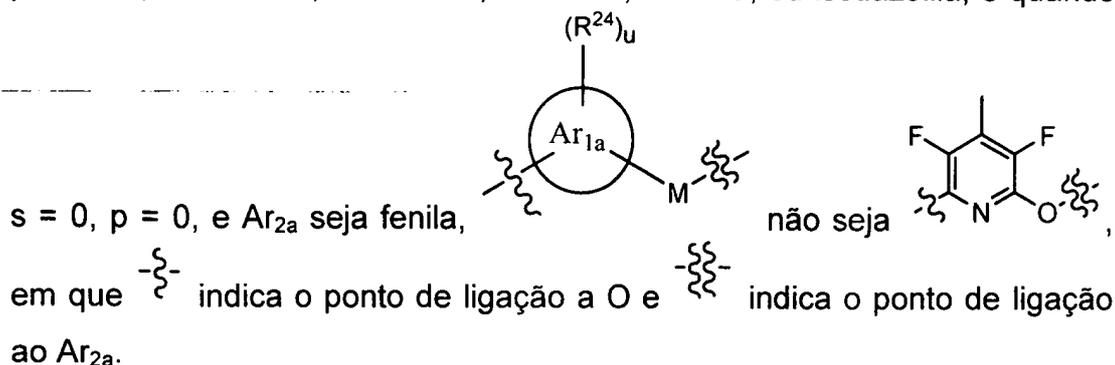
5 R^{35} em cada ocorrência é independentemente alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$;

10 R^{36} , R^{37} e R^{38} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino ou $-NR^{37}R^{38}$ é cicloalquilamino, entretanto, contanto que qualquer substituição no inferior carbono de alquila ligado ao O, S ou N de qualquer de OR^{36} , SR^{36} , NR^{36} , NR^{37} ou NR^{38} seja flúor e também contanto, entretanto, que R^{36} ligado a S
15 não seja hidrogênio;

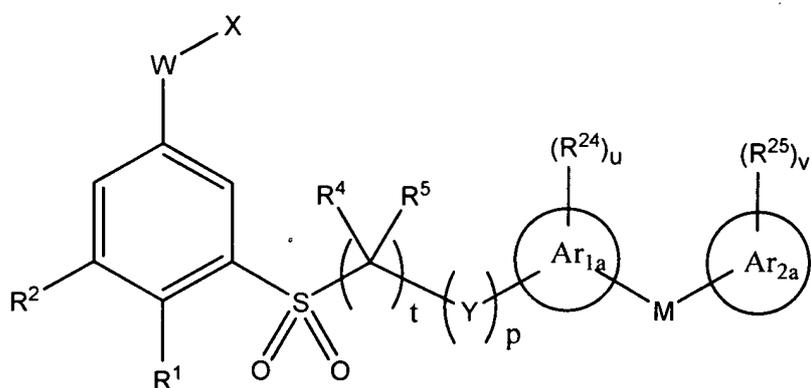
u é 0, 1, 2, 3 ou 4,;

v é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

20 s é 0, 1, 2, 3 ou 4, entretanto, contanto que, quando $s = 0$, em seguida $p = 0$ e quando s for 1, 2, 3, ou 4 e $p = 0$, em seguida Ar_{1a} não seja pirazolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila, ou isotiazolila, e quando



25 Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte estrutura subgenérica (Fórmula Ib):



Fórmula Ib

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

W, X, R¹, R², R⁴, R⁵, Y, M e p são como definidos para Fórmula I;

5 Ar_{1a}, Ar_{2a}, R²⁴, R²⁵, u e v são como definidos para Fórmula Ia; e t é 0, 1, 2, 3 ou 4, contanto, entretanto, que quando t = 0, em seguida p = 0.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas Ia ou Ib, pelo menos um dentre R¹ e R² é diferente de hidrogênio. Em uma modalidade, um dentre R¹ e R² é diferente de hidrogênio e o outro dentre R¹ e R² é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade, um dentre R¹ e R² é diferente de hidrogênio e o outro dentre R¹ e R² é hidrogênio. Em uma modalidade, pelo menos um dentre R¹ e R² é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹. Em uma modalidade, um dentre R¹ e R² é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R² é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade, um dentre R¹ e R² é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R² é hidrogênio. Em uma modalidade, R¹ é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹ e R² é hidrogênio. Em uma modalidade, R² é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹ e R¹ é hidrogênio. Em uma modalidade, ambos R¹ e R² são hidrogênio.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas Ia ou Ib, pelo menos um dentre R¹ e R² é halogênio, alquila inferior ou C₃₋₆ cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi

inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C₃₋₆ cicloalquila, em que C₃₋₆ cicloalquila, como R¹, R² ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente um dentre R¹ e R² é hidrogênio, preferivelmente R¹ é hidrogênio e R² é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila, ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor.

10 Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas Ia ou Ib, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹, o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio e R⁹ é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila e cicloalquila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila e cicloalquila
15 são opcionalmente substituídas como descrito para R⁹ na Fórmula I. Em uma modalidade, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -SR⁹ ou -OR⁹, preferivelmente -OR⁹, o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio e R⁹ é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, C₃₋₆ alquinila e cicloalquila, em que cicloalquila é opcionalmente
20 substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e cicloalquila, em que o substituinte de cicloalquila de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.
25 Em uma modalidade, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -SR⁹ ou -OR⁹,

preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que a alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-NR^{51}(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-O-(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-S-(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-(CR^4R^5)_{1-3-}$, e $-CR^6=CR^7-$, em que R^{51} é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3-}$ e $-CR^6=CR^7-$. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1-2-}$. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)-$. Em uma modalidade, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3-}$ e $-CR^6=CR^7-$, em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor,

alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1-2}-$, preferivelmente $-(CR^4R^5)-$, em que R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, preferivelmente $-CH_2-$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, preferivelmente X é $-COOH$. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1-2}-$ e X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, preferivelmente W é $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$ e X é $-COOH$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, p é 0. Em uma modalidade de compostos de Fórmula Ia, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila e tiofenila. Em uma modalidade de compostos de Fórmula Ib, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila. Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila, preferivelmente fenila, piridinila, oxazolila e tiazolila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior ou alquiltio inferior é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib. Em uma modalidade, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substitu-

ido por flúor. Em uma modalidade, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes
5 selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila.
10 Em uma modalidade, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila e tiofenila, preferivelmente fenila e tiofenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R^{25} nas Fórmulas Ia ou Ib, em que alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos
15 com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-R^{32}$, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib. Em uma modalidade, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma
20
25
30

modalidade, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$ e $-NR^{53}-$, preferivelmente M é uma ligação covalente ou $-O-$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3}-$ e $-CR^6=CR^7-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, e p é 0.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3}-$ e $-CR^6=CR^7-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou CH_2 , p é 0, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, oxazolila e tiazolila e Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, e pirazolila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é halogênio, alquila inferior ou C_{3-6} cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C_{3-6} cicloalquila, em que C_{3-6} cicloalquila, como R^1 , R^2 ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e al-

quiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -
 5 CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, p é 0, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, oxazolila e tiazolila e Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, e pirazolila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, um
 10 dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, p é 0, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila,
 15 tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila e M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, -CR¹⁹R²⁰-, -O-, -S-, e -NR⁵³-.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, um
 dentre R¹ e R², preferivelmente R², é halogênio, alquila inferior ou C₃₋₆ cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais
 20 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C₃₋₆ cicloalquila, em que C₃₋₆ cicloalquila, como R¹, R² ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que
 25 consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -
 30 CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, p é 0, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em

fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila e M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$, e $-NR^{53}-$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^2 é -
 5 OR^9 , R^1 é hidrogênio, W é $-CR^4R^5-$, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, p é 0, t é 0, 1, 2, 3 ou 4, s é 0, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, e Ar_{2a} é fenila ou tiofenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^2 é
 10 flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor, R^1 é hidrogênio, W é $-CR^4R^5-$, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, p é 0, t é 0, 1, 2, 3 ou 4, s é 0, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, e Ar_{2a} é fenila ou tiofenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^2 é -
 15 OR^9 , em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída como descrito para R^9 na Fórmula I, R^1 é hidrogênio, W é $-CR^4R^5-$, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, p é 0, t é 0, 1, 2, 3 ou 4, s é 0, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, preferivelmente fenila, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior ou alquiltio inferior é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e
 20 Ib, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila e R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente
 30 substituídas como descrito para R^{25} nas Fórmulas Ia ou Ib e alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, R^{32} , $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e

$-NR^{37}R^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, p é 0, t é 0, 1, 2, 3 ou 4, s é 0, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, e alquiltio inferior substituído por flúor.

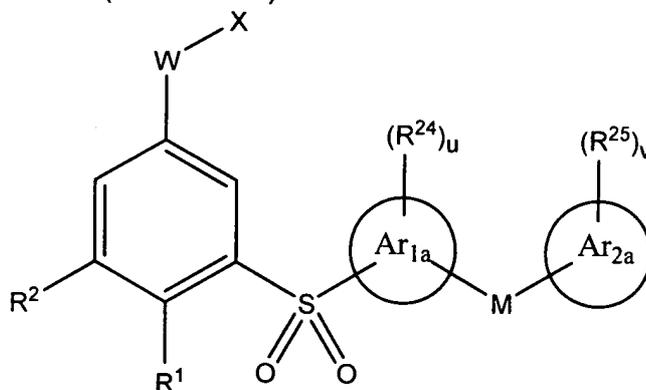
Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^2 é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor, R^1 é hidrogênio, W é $-CR^4R^5-$, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, p é 0, t é 0, 1, 2, 3 ou 4, s é 0, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, preferivelmente fenila, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior ou alquiltio inferior é opcionalmente substituído com

um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila e R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R^{25} nas Fórmulas Ia ou Ib e alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, R^{32} , $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ia ou Ib, R^2 é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, p é 0, t é 0, 1, 2, 3 ou 4, s é 0, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor,

alquiltio inferior, e alquiltio inferior substituído por flúor.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte estrutura subgenérica (Fórmula Ic):



Fórmula Ic

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,

5 em que:

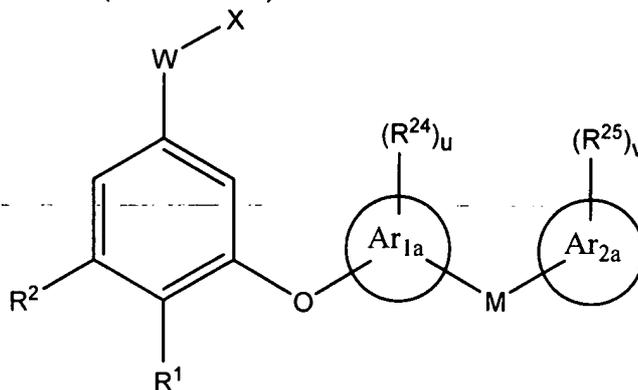
X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e

Ar_{1a}, Ar_{2a}, R²⁴, R²⁵, u e v são como definidos para Fórmulas Ia e

Ib.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte

10 estrutura subgenérica (Fórmula Id):



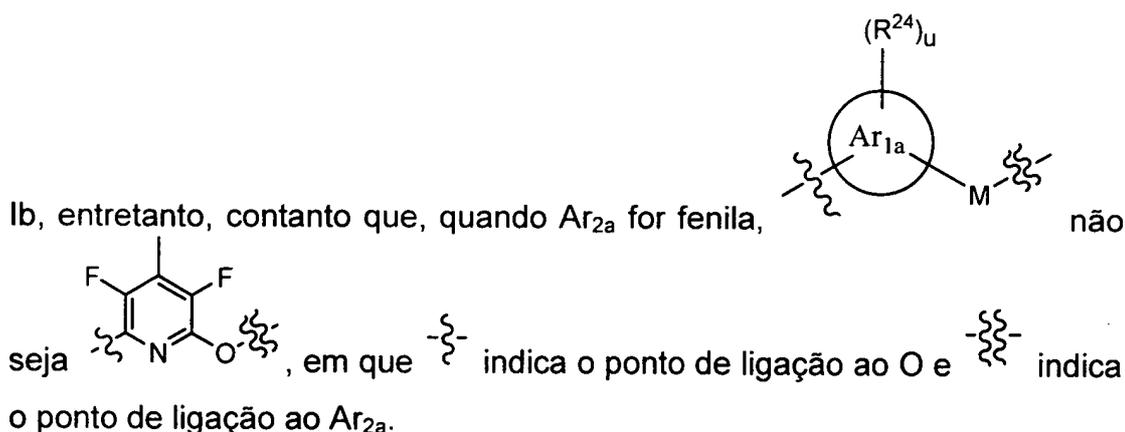
Fórmula Id

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,

em que:

X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e

Ar_{1a}, Ar_{2a}, R²⁴, R²⁵, u e v são como definidos para Fórmulas Ia e



Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas Ic ou Id, pelo menos um dentre R^1 e R^2 é diferente de hidrogênio. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é diferente de hidrogênio e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é diferente de hidrogênio e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio. Em uma modalidade, pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halogênio. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^1 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$ e R^2 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^2 é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$ e R^1 é hidrogênio. Em uma modalidade, R^1 e R^2 são hidrogênio.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas Ic ou Id, pelo menos um dentre R^1 e R^2 é halogênio, alquila inferior ou C_{3-6} cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C_{3-6} cicloalquila, em que C_{3-6} cicloalquila, como R^1 , R^2 ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente um dentre R^1 e R^2 é hidrogênio, preferivelmente R^1 é hidrogênio e R^2 é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila, ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor.

Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas Ic ou Id, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídos como descrito para R^9 na Fórmula I. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e cicloalquila, em que o substituinte de cicloalquila de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que a alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do

grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 ,
 5 preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-NR^{51}(CR^4R^5)_{1,2-}$, $-O-(CR^4R^5)_{1,2-}$,
 10 $-S-(CR^4R^5)_{1,2-}$, $-(CR^4R^5)_{1,3-}$ e $-CR^6=CR^7-$, em que R^{51} é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior
 15 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1,3-}$ e $-CR^6=CR^7-$. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1,2-}$. Em uma modalidade,
 20 W é $-(CR^4R^5)-$. Em uma modalidade, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1,3-}$ e $-CR^6=CR^7-$, em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.
 25 Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1,2-}$, preferivelmente $-(CR^4R^5)-$, em que R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.
 30 Em uma modalidade, W é $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$, preferivelmente $-CH_2-$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, preferivelmente em que X é -

COOH. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1,2}-$ e X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, preferivelmente W é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$ e X é $-\text{COOH}$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é
 5 selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila. Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, oxazolila, tiazolila, imidazolila e pirazolila, preferivelmente fenila, piridinila, oxazolila e tiazolila.

10 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R²⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior ou alquiltio inferior é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$ e $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ onde
 15 R³⁶, R³⁷ e R³⁸ são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib. Em uma modalidade, R²⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, R²⁴ é selecionado a partir do grupo que
 20 consiste em halogênio, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.
 25

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{2a} é
 30 selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila. Em uma modalidade, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em

fenila, piridinila e tiofenila, preferivelmente fenila e tiofenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R^{25} nas Fórmulas Ia ou Ib e em que alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, R^{32} , $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definido nas Fórmulas Ia e Ib. Em uma modalidade, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, R^{25} é peralcoalquila, por exemplo, sem limitação, CF_3 ou CF_2CF_3 .

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, -O-, -S- e $-NR^{53}-$, preferivelmente M é uma ligação covalente ou -O-.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio e W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-.

5 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, que Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, 10 tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila, preferivelmente fenila, piridinila e tiofenila e Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, e pirazolila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, um 15 dentre R¹ e R², preferivelmente R², é halogênio, alquila inferior ou C₃₋₆ cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C₃₋₆ cicloalquila, em que C₃₋₆ cicloalquila, como R¹, R² ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que 20 consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, 25 isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila, preferivelmente fenila, piridinila e tiofenila e Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazoli- 30

la, imidazolila, e pirazolila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, oxazolila, tiazolila, imidazolila e pirazolila, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila e M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, -CR¹⁹R²⁰-, -O-, -S-, e -NR⁵³-.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, um dentre R¹ e R², preferivelmente R², é halogênio, alquila inferior ou C₃₋₆ cicloalquila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e C₃₋₆ cicloalquila, em que C₃₋₆ cicloalquila, como R¹, R² ou um substituinte de alquila inferior, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, preferivelmente flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor e o outro dentre R¹ e R², preferivelmente R¹, é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CR⁴R⁵)₁₋₃- e -CR⁶=CR⁷-, preferivelmente -CH₂CH₂- ou -CH₂-, Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, oxazolila, tiazolila, imidazolila e pirazolila, Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila e pirazolila e M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, -CR¹⁹R²⁰-, -O-, -S-, e -NR⁵³-.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R² é -OR⁹, R¹ é hidrogênio, W é -CR⁴R⁵-, X é -C(O)OR¹⁶ ou um isómero de ácido

carboxílico, M é uma ligação covalente ou -O-, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, e Ar_{2a} é fenila ou tiofenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R² é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor, R¹ é hidrogênio, W é -CR⁴R⁵-, X é -C(O)OR¹⁶ ou um isómero de ácido carboxílico, M é uma ligação covalente ou -O-, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, e Ar_{2a} é fenila ou tiofenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída como descrito para R⁹ na Fórmula I, R¹ é hidrogênio, W é -CR⁴R⁵-, X é -C(O)OR¹⁶ ou um isómero de ácido carboxílico, M é uma ligação covalente ou -O-, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, R²⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior ou alquiltio inferior é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸ onde R³⁶, R³⁷ e R³⁸ são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila e R²⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R²⁵ nas Fórmulas Ia ou Ib e alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, R³², -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸ onde R³², R³⁶, R³⁷ e R³⁸ são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, R¹ é hidrogênio, W é -CH₂, X é -COOH, M é

uma ligação covalente ou -O-, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, R²⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila, R²⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R² é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C₃₋₆ cicloalquila ou C₃₋₆ cicloalquila substituída por flúor, R¹ é hidrogênio, W é -CR⁴R⁵, X é -C(O)OR¹⁶ ou um isómero de ácido carboxílico, M é uma ligação covalente ou -O-, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, R²⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior ou alquiltio inferior é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸ onde R³⁶, R³⁷ e R³⁸ são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila e R²⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, -CN, alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e he-

teroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R^{25} nas Fórmulas Ia ou Ib e alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, R^{32} , $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, R^2 é flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, C_{3-6} cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila substituída por flúor, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2$, X é $-COOH$, M é uma ligação covalente ou $-O-$, Ar_{1a} é fenila, piridinila, oxazolila ou tiazolila, R^{24} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, Ar_{2a} é fenila ou tiofenila, preferivelmente fenila, que R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, e alquiltio inferior substituído por flúor.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila. Em outras modalidades, Ar_{1a} é fenila e M é ligado ao Ar_{1a} para ao $S(O)_2$ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id. Em modalidades adicionais, Ar_{1a} é fenila, M é ligado ao Ar_{1a} para ao $S(O)_2$ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id e Ar_{2a} é fenila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é

fenila e M é ligado ao Ar_{1a} meta ao S(O)₂ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id. Em modalidades adicionais, Ar_{1a} é fenila, M é ligado ao Ar_{1a} meta ao S(O)₂ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id e Ar_{2a} é fenila.

5 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou -O- e é ligado ao Ar_{1a} para ao S(O)₂ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, R¹ é hidrogênio, W é -CH₂, X é -COOH e R²⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são
10 opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, e alquiltio inferior substituído por flúor.

15 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila, M é -O- e é ligado ao Ar_{1a} para ao S(O)₂ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior, R¹ é hidrogênio, W é -CH₂-, X é -COOH e R²⁵ é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor,
20 em que R²⁵ é ligado ao Ar_{2a} para em M.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila, M é O e é ligado ao Ar_{1a} para ao S(O)₂ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, R² é -OR⁹, em que R⁹ é alquila inferior, R¹ é hidrogênio, W é -CH₂-, X é -COOH e R²⁵ é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor,
25 em que R²⁵ é ligado ao Ar_{2a} meta em M.

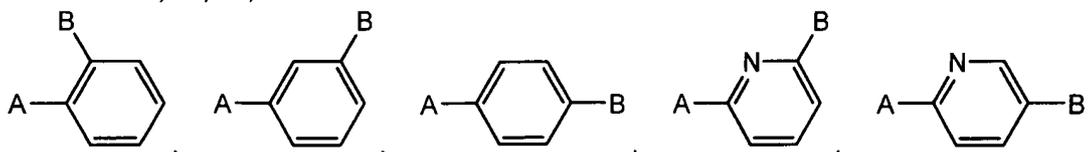
Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou -O- e é ligado ao Ar_{1a} meta ao S(O)₂ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, R² é -OR⁹, em
30 que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, R¹ é hidrogênio, W é -CH₂-, X é -COOH e R²⁵ é selecionado

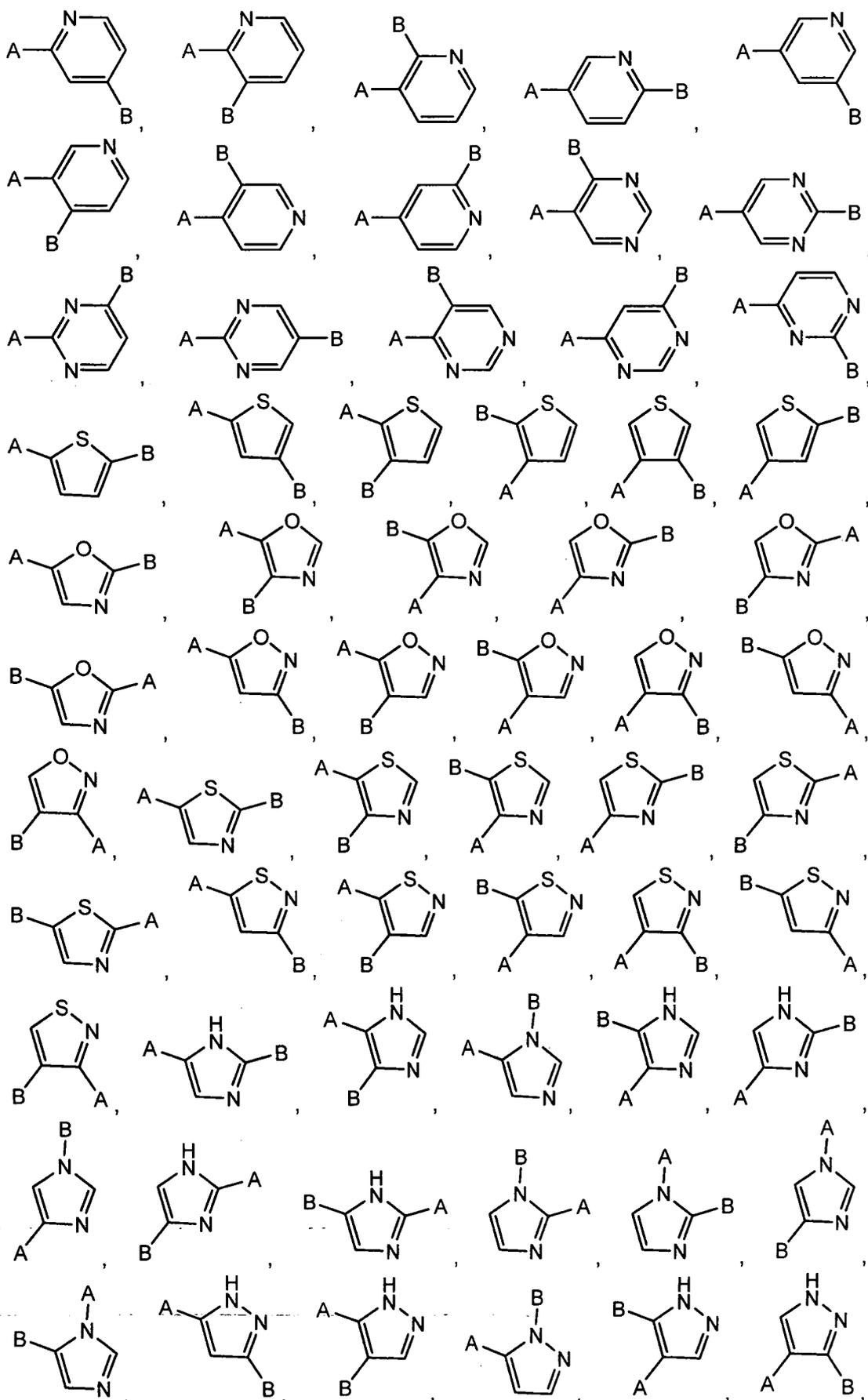
a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, e alquiltio inferior substituído por flúor.

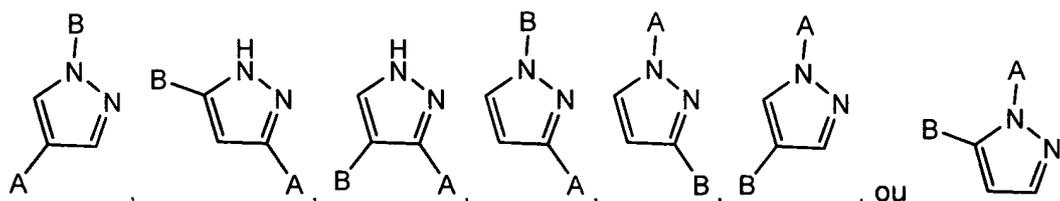
Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou -O- e é ligado ao Ar_{1a} meta ao $S(O)_2$ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$ e R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor, em que R^{25} é ligado ao Ar_{2a} para em M.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ic ou Id, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou -O- e é ligado ao Ar_{1a} meta ao $S(O)_2$ de Fórmula Ic ou ao O de Fórmula Id, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$ e R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor, em que R^{25} é ligado ao Ar_{2a} meta em M.

Em modalidades de compostos de Fórmulas I, Ia, Ib, Ic ou Id onde Ar_1 ou Ar_{1a} é fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila ou pirazolila, é compreendido que a orientação de anel e substituições de anel são tal como para fornecer um composto estável. Por exemplo, quando Ar_1 ou Ar_{1a} for fenila, piridinila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila ou pirazolila, Ar_1 ou Ar_{1a} será selecionado das estruturas seguintes, em que A representa o ponto de ligação de Ar_1 ou Ar_{1a} ao $-[(CR^4R^5)_m-(Y)_p]_r$ (ou L quando $r = 0$) de Fórmula I, $-O-(CR^4R^5)_s(Y)_p$ de Fórmula Ia, $-S(O)_2-(CR^4R^5)_t(Y)_p$ de Fórmula Ib, $-S(O)_2$ de Fórmula Ic ou -O- de Fórmula Id e B representam o ponto de ligação de Ar_1 ou Ar_{1a} ao M (ou ao Ar_2 ou Ar_{2a} quando M for uma ligação) nas Fórmulas I, Ia, Ib, Ic ou Id:

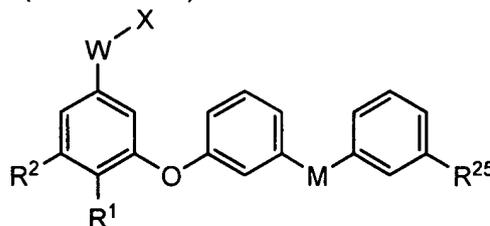






Além disso, estas estruturas são opcionalmente substituídas em qualquer um ou mais átomo(s) de anel disponível(éis), tal como qualquer átomo de carbono de anel disponível ou nitrogênio de anel disponível de imidazol ou pirazol (isto é, onde o hidrogênio de =CH- ou o -NH- destas estruturas é substituído por um substituinte), como descrito para as Fórmulas I, 5 la, lb, lc ou ld.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte estrutura subgenérica (Fórmula le):

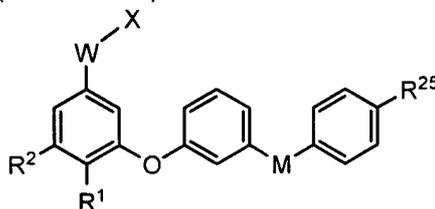


Fórmula le

10 todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes, em que:

X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e R²⁵ é como definido para as Fórmulas la e lb.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte estrutura subgenérica (Fórmula lf):



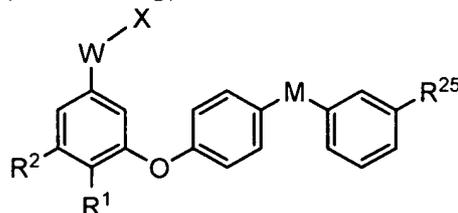
Fórmula lf

15 todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes, em que:

X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e R²⁵ é como definido para Fórmulas la e lb.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte

estrutura subgenérica (Fórmula Ig):

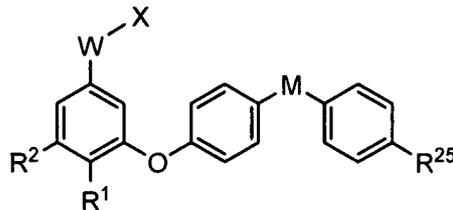


Fórmula Ig

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 5 X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e
R²⁵ é como definido para as Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte
estrutura subgenérica (Fórmula Ih):

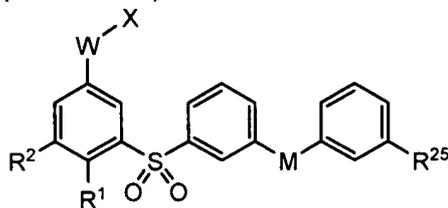


Fórmula Ih

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 10 X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e
R²⁵ é como definido para Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte
estrutura subgenérica (Fórmula Ii):



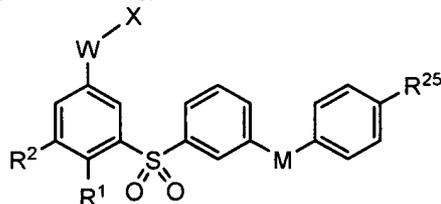
Fórmula Ii

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 15 X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e
R²⁵ é como definido para Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte

estrutura subgenérica (Fórmula lj):

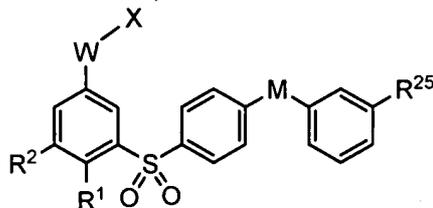


Fórmula lj

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 5 X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e
R²⁵ é como definido para Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte
estrutura subgenérica (Fórmula lk):

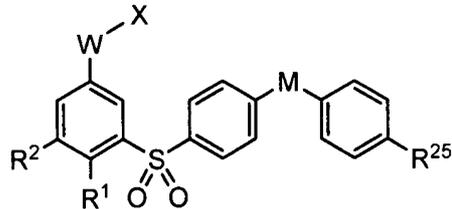


Fórmula lk

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 10 X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e
R²⁵ é como definido para Fórmulas Ia e Ib.

Em uma modalidade, compostos de Fórmula I têm a seguinte
estrutura subgenérica (Fórmula lm):



Fórmula lm

todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

- 15 X, W, M, R¹ e R² são como definidos para Fórmula I; e
R²⁵ é como definido para Fórmulas Ia e Ib.
Em uma modalidade dos compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li,

lj, lk ou lm, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídas como descrito para R^9 na Fórmula I. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor e cicloalquila, em que o substituinte de cicloalquila de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila, em que a alquila inferior, C_{3-6} alquenila, C_{3-6} alquinila e cicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flú-

or, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior. Em uma modalidade, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-SR^9$ ou $-OR^9$, preferivelmente $-OR^9$, o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e R^9 é perfluoroalquila (por exemplo, CF_3 ou CF_2CF_3) ou perfluoroalcóxi (por exemplo, OCF_3 ou OCF_2CF_3).

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-NR^{51}(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-O-(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-S-(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-(CR^4R^5)_{1-3-}$ e $-CR^6=CR^7-$, em que R^{51} é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3-}$ e $-CR^6=CR^7-$. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1-2-}$. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)-$. Em uma modalidade, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3-}$ e $-CR^6=CR^7-$, em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é $-(CR^4R^5)_{1-2-}$, preferivelmente $-(CR^4R^5)-$, em que R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e al-

quiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, W é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$, preferivelmente $-\text{CH}_2-$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, X é $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, preferivelmente X é $-\text{COOH}$. Em uma modalidade, W é $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_{1-2}-$ e X é $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ou um isótero de ácido carboxílico, preferivelmente W é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$ e X é $-\text{COOH}$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{CN}$, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R^{25} nas Fórmulas la ou lb e em que alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{R}^{32}$, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$ e $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas la e lb. Em uma modalidade, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{CN}$, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{CN}$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio

inferior e alquiltio inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor. Em uma modalidade, R^{25} é perfluoroalquila (por exemplo, CF_3 ou CF_2CF_3) ou perfluoroalcóxi (por exemplo, OCF_3 ou OCF_2CF_3).

5 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$ e $-NR^{53}-$, preferivelmente M é uma ligação covalente ou $-O-$.

10 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio e W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3}-$ e $-CR^6=CR^7-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$.

15 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, um dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^2 , é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 , preferivelmente R^1 , é hidrogênio, W é selecionado a partir do grupo que consiste em $-(CR^4R^5)_{1-3}-$ e $-CR^6=CR^7-$, preferivelmente $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2-$ e M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$ e $-NR^{53}-$, preferivelmente M é uma ligação covalente
20 ou $-O-$.

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, R^2 é $-OR^9$, R^1 é hidrogênio, W é $-CR^4R^5-$, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isómero de ácido carboxílico, e M é uma ligação covalente ou $-O-$.

25 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas le, lf, lg, lh, li, lj, lk ou lm, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída como descrito para R^9 na Fórmula I, R^1 é hidrogênio, W é $-CR^4R^5-$, X é $-C(O)OR^{16}$ ou um isómero de ácido carboxílico, M é uma ligação covalente ou $-O-$ e R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas como descrito para R^{25} nas Fór-

30

mulas Ia ou Ib e alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-R^{32}$, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ onde R^{32} , R^{36} , R^{37} e R^{38} são como definidos nas Fórmulas Ia e Ib.

5 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik ou Im, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, M é uma ligação covalente ou $-O-$ e R^{25} é selecionado a partir do

10 grupo que consiste em halogênio, $-CN$, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e al-

15 quilítio inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, e alquiltio inferior substituído por flúor.

20 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik ou Im, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, M é uma ligação covalente e R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor, por exemplo sem limitação, perfluoroalquila (por exemplo, CF_3 ou CF_2CF_3).

25 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik ou Im, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, M é uma ligação covalente e R^{25} é alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor, por exemplo sem limitação, perfluoroalcóxi (por exemplo, OCF_3 ou OCF_2CF_3).

30 Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik ou Im, R^2 é $-OR^9$, em que R^9 é alquila inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, M é $-O-$ e R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por

flúor, por exemplo sem limitação, perfluoroalquila (por exemplo, CF_3 ou CF_2CF_3).

Em uma modalidade de compostos de Fórmulas Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik ou Im, R^2 é $-\text{OR}^9$, em que R^9 é alquila inferior, R^1 é hidrogênio, W é $-\text{CH}_2-$,
 5 X é $-\text{COOH}$, M é $-\text{O}-$ e R^{25} é alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor, por exemplo sem limitação, perfluoroalcóxi (por exemplo, OCF_3 ou OCF_2CF_3).

Em algumas modalidades dos compostos anteriores, compostos são excluídos onde N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila),
 10 O ou S é ligado a um carbono que é da mesma forma ligado ao N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila), O ou S; ou onde N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila), O, C(S), C(O) ou S(O)_n (n é 0 a 2) é ligado a um carbono de alceno de um grupo de alquênica ou ligado a um carbono de alcino de um grupo de alquinila; conseqüentemente, em algu-
 15 mas modalidades compostos que incluem ligações tais como os seguintes são excluídos da presente invenção: $-\text{NR}-\text{CH}_2-\text{NR}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NR}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{NR}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{NR}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NR}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$
 20 $\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{S})-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{S})-$, ou $-\text{C}(\text{S})-\text{C}\equiv\text{C}-$.

Referência aos compostos de Fórmula I aqui incluem referência específica aos subgrupos e espécies de compostos de Fórmula I descritos aqui (por exemplo, incluindo Fórmulas Ia-Im, e todas as modalidades como
 25 descrito acima) a menos que indicado ao contrário. Na especificação de um composto ou compostos de Fórmula I, a menos que claramente indicado ao contrário, especificação de tal(ais) composto(s) inclui sais farmacêuticamente aceitáveis do(s) composto(s).

Outro aspecto da invenção se refere ao novo uso de compostos de Fórmula I para o tratamento de doenças associadas com PPARs.
 30

Outro aspecto desta invenção fornece composições que incluem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I e

pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, excipiente e/ou diluente. A composição pode incluir uma pluralidade de compostos farmacologicamente ativos diferentes, incluindo um ou mais compostos de Fórmula I.

Em outro aspecto, compostos de Fórmula I podem ser empregados na preparação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou doença mediada por PPAR ou uma doença ou condição em que a modulação de um PPAR fornece um benefício terapêutico. Em um outro aspecto, a doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste em distúrbios de peso (por exemplo obesidade, condição de sobrepeso, bulimia, e anorexia nervosa), distúrbios lipídicos (por exemplo, hiperlipidemia, dislipidemia incluindo dislipidemia diabética associada e hipoalfalipoproteinemia de dislipidemia mista, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e HDL baixo (lipoproteína de alta densidade)), distúrbios metabólicos (por exemplo, Síndrome Metabólica, diabetes melito Tipo II, diabetes Tipo I, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, complicação diabética incluindo neuropatia, nefropatia, retinopatia, úlcera de pé diabético e cataratas), doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, arteriosclerose, acidente vascular cerebral, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença vascular periférica), doenças inflamatórias (por exemplo, doenças autoimunes tais como vitiligo, uveíte, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, polimiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto, doença de enxerto versus hospedeiro crônica, artrite reumatoide, síndrome de intestino inflamatório, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, e esclerose múltipla, doenças que envolvem inflamação das vias aéreas tal como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica e inflamação em outros órgãos, tais como doença de rim policístico (PKD), síndrome de ovário policístico, pancreatite, nefrite e hepatite), distúrbios de pele (por exemplo, doenças hiperproliferativas epiteliais tais como eczema e psoríase, dermatite, incluindo dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite alérgica e dermatite crônica e cicatrização de ferimento prejudicada), distúrbios neurodegenerativos (por e-

xemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amio-
trófica, lesão na medula espinhal e doença de desmielinização, incluindo en-
cefalite disseminada aguda e síndrome de Guillain-Barre), distúrbios de coa-
gulação (por exemplo, trombose), distúrbios gastrointestinais (por exemplo,
5 infarto do intestino grosso ou delgado), distúrbios genitourinários (por exem-
plo, insuficiência renal, disfunção erétil, incontinência urinária e bexiga neu-
rogênica), distúrbios oftálmicos (por exemplo, inflamação oftálmica, degene-
ração macular, e neovascularização patológica), infecções (por exemplo
HCV, HIV e *Helicobacter pylori*), dor neuropática ou inflamatória, infertilidade
10 e câncer.

Em outro aspecto, a invenção fornece kits que incluem uma
composição como descrito aqui. Em algumas modalidades, a composição é
empacotada, por exemplo, em um frascote, garrafa, que podem ser tam-
bém empacotados, por exemplo, dentro de uma caixa, envelope ou bolsa; a
15 composição é aprovada pela U.S. Food and Drug Administration ou órgão
fiscalizador similar para administração a um mamífero, por exemplo, um hu-
mano; a composição é aprovada para administração a um mamífero, por
exemplo, um humano para uma condição ou doença mediada por PPAR; o
kit inclui instruções escritas ou outra indicação que a composição é adequa-
20 da ou aprovada para administração a um mamífero, por exemplo, um huma-
no, para uma condição ou doença mediada por PPAR; a composição é em-
pacotada em uma forma de dose unitária ou dose única, por exemplo, pílulas
de dose única, cápsulas ou similar.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar ou
25 profilaxia de uma doença ou condição em um indivíduo animal, por exemplo,
uma condição ou doença mediada por PPAR ou uma doença ou condição
em que a modulação de um PPAR fornece um benefício terapêutico, admi-
nistrando-se ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
composto de Fórmula I, um pró-fármaco de tal composto, ou um sal farma-
30 ceuticamente aceitável de tal composto ou pró-fármaco. O composto pode
ser administrado sozinho ou pode ser administrado como parte de uma
composição farmacêutica. Em um aspecto, o método envolve administrar ao

indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com uma ou mais outras terapias para a doença ou condição.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar ou profilaxia de um condição ou doença mediada por PPAR ou uma doença ou
5 condição em que a modulação de um PPAR fornece um benefício terapêutico, em que o método envolve administrar ao indivíduo um quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição incluindo um composto de Fórmula I.

Em aspectos e modalidades que envolvem o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição, a doença ou condição é selecionada a
10 partir do grupo que consiste em distúrbios de peso (por exemplo, obesidade, condição de sobrepeso, bulimia, e anorexia nervosa), distúrbios lipídicos (por exemplo, hiperlipidemia, dislipidemia que inclui dislipidemia diabética associada e hipoalfalipoproteinemia de dislipidemia mista, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e HDL baixo (lipoproteína de alta densidade)), distúrbios
15 metabólicos (por exemplo, Síndrome Metabólica, diabetes melito Tipo II, diabetes Tipo I, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, complicação diabética incluindo neuropatia, nefropatia, retinopatia, úlcera de pé diabético e cataratas), doença cardiovascular (por exemplo,
20 hipertensão, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, arteriosclerose, acidente vascular cerebral, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença vascular periférica), doenças inflamatórias (por exemplo, doenças autoimunes tais como vitiligo, uveíte, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, polimiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto,
25 doença de enxerto versus hospedeiro crônica, artrite reumatoide, síndrome de intestino inflamatório, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, e esclerose múltipla, doenças que envolvem inflamação das vias aéreas tal como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica e
30 inflamação em outros órgãos, tais como doença de rim policístico (PKD), síndrome de ovário policístico, pancreatite, nefrite e hepatite), distúrbios de pele (por exemplo, doenças hiperproliferativas epiteliais tais como eczema e

psoríase, dermatite, incluindo dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite alérgica e dermatite crônica e cicatrização de ferimento prejudicada), distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, lesão na medula espinhal e doença de desmielinização, incluindo encefalite disseminada aguda e síndrome de Guillain-Barre), distúrbios de coagulação (por exemplo, trombose), distúrbios gastrointestinais (por exemplo, infarto do intestino grosso ou delgado), distúrbios genitourinários (por exemplo, insuficiência renal, disfunção erétil, incontinência urinária e bexiga neurogênica), distúrbios oftálmicos (por exemplo, inflamação oftálmica, degeneração macular, e neovascularização patológica), infecções (por exemplo HCV, HIV e *Helicobacter pylori*), dor neuropática ou inflamatória, infertilidade e câncer.

Em algumas modalidades de aspectos que envolvem compostos de Fórmula I, o composto é específico para qualquer um ou quaisquer dois dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ (por exemplo, específico para PPAR α ; específico para PPAR δ ; específico para PPAR γ ; específico para PPAR α e PPAR δ ; específico para PPAR α e PPAR γ ; ou específico para PPAR δ e PPAR γ . Tal especificidade significa que o composto tem pelo menos 5 vezes maior atividade (preferivelmente pelo menos 10, 20, 50 ou 100 vezes ou maior atividade) no(s) PPAR(s) específico(s) que no(s) outro(s) PPAR(s), onde a atividade é determinada empregando-se um ensaio bioquímico adequado para determinar a atividade de PPAR, por exemplo, qualquer ensaio conhecido por alguém versado na técnica ou como descrito aqui. Em outra modalidade, compostos têm atividade significativa em todos os três de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ .

Em algumas modalidades, um composto de Fórmula I terá uma EC₅₀ menor que 100 nM, menor que 50 nM, menor que 20 nM, menor que 10 nM, menor que 5 nM ou menor que 1 nM com respeito a pelo menos um dentre PPAR α , PPAR δ e PPAR γ como determinado em um ensaio de atividade de PPAR geralmente aceito. Em uma modalidade, um composto de Fórmula I terá uma EC₅₀ menor que 100 nM, menor que 50 nM, menor que 20 nM, menor que 10 nM, menor que 5 nM ou menor do que 1 nM com res-

peito a pelo menos qualquer dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ . Em uma modalidade, um composto da Fórmula I teria uma EC₅₀ menor do que 100 nM, menor do que 50 nM, menor do que 20 nM, menor do que 10 nM, menor do que 5 nM ou menor do que 1 nM com respeito a três dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ . Em uma modalidade, um composto da Fórmula I terá uma EC₅₀ menor do que 100 nM, menor do que 50 nM, menor do que 20 nM, menor do que 10 nM, menor do que 5 nM ou menor do que 1 nM com respeito a todos os três dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ . Além de qualquer das modalidades anteriores, um composto da invenção pode ser um agonista específico de qualquer um dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ ou qualquer dois dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ . Um agonista específico de um dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ é tal que a EC₅₀ para um dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ será pelo menos cerca de 5 vezes, da mesma forma 10 vezes, da mesma forma 20 vezes, da mesma forma 50 vezes ou pelo menos cerca de 100 vezes menor que a EC₅₀ para os outros dois dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ . Um agonista específico de dois dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ é tal que a EC₅₀ para cada um de dois dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ será pelo menos cerca de 5 vezes, da mesma forma 10 vezes, da mesma forma 20 vezes, da mesma forma 50 vezes ou pelo menos cerca de 100 vezes menor do que a EC₅₀ para o outro dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ .

Em algumas modalidades da invenção, os compostos da Fórmula I ativos em PPARs da mesma forma têm propriedades farmacológicas desejáveis. Em algumas modalidades a propriedade farmacológica desejada é *pan*-atividade de PPAR, seletividade de PPAR para quaisquer PPAR individual (PPAR α , PPAR δ ou PPAR γ , seletividade em qualquer dois PPARs (PPAR α e PPAR δ , PPAR α e PPAR γ ou PPAR δ e PPAR γ) ou qualquer um ou mais de meia vida de soro mais longa do que 2 horas, da mesma forma mais longa do que 4 horas, da mesma forma mais longa do que 8 horas, solubilidade aquosa e biodisponibilidade oral mais do que 10%, da mesma forma mais do que 20%.

Modalidades adicionais ficarão evidentes a partir da Descrição Detalhada e das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Como indicado no Sumário acima, a presente invenção relaciona os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs), que foram identificados em humanos e outros mamíferos. Um grupo de compostos foi
5 identificado, correspondendo à Fórmula I, que são ativos em um ou mais dentre PPARs, em particular, compostos que são ativos em um ou mais PPARs humanos. Tais compostos podem ser empregados como agonistas em PPARs, incluindo agonistas de pelo menos um dentre PPAR α , PPAR δ , e PPAR γ , bem como agonistas de PPAR duais e pan-agonista, tal como ago-
10 nistas de ambos PPAR α e PPAR γ , ambos PPAR α e PPAR δ , ambos PPAR γ e PPAR δ , ou agonistas de PPAR α , PPAR γ e PPAR δ .

Quando aqui empregado as seguintes definições aplicam-se a menos que de outra maneira indicado:

"Halogênio" sozinho ou em combinação refere-se a todos os ha-
15 logênios, isto é, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) ou iodo (I).

"Hidroxila" ou "hidróxi" refere-se ao grupo -OH.

"Tiol" refere-se ao grupo -SH.

"Alquila inferior" sozinha ou em combinação significa radical de-
20 rivado de alcano contendo de 1 a 6 átomos de carbono (a menos que espe-
cificamente definido) que inclui uma alquila ramificada ou alquila de cadeia
linear. O grupo alquila ramificado ou de cadeia linear é ligado a qualquer
ponto disponível para produzir um composto estável. Em muitas modalida-
des, um alquila inferior é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de
1 - 6, 1 - 4 ou 1 - 2, átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, iso-
25 propila, butila, t-butila e similares. "Alquila inferior substituída" denota alquila
inferior que é independentemente substituída com um ou mais substituintes
como indicado aqui, por exemplo, na descrição de compostos da Fórmula I,
incluindo descrições de cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, arila e
heteroarila, ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto
30 estável. Preferivelmente, substituição de alquila inferior é com 1, 2, 3, 4 ou 5
substituintes, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo, "alquila
inferior substituída por flúor" denota um grupo alquila inferior substituído com

um ou mais átomos de flúor, tal como perfluoroalquila, onde preferivelmente a alquila inferior é substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, da mesma forma 1, 2 ou 3 átomos de flúor.

"Alquenila inferior" sozinha ou em combinação significa um hidrocarboneto linear ou ramificado contendo 2 - 6 átomos de carbono (a menos que especificamente definido) e pelo menos um, preferivelmente 1 - 3, mais preferivelmente 1 - 2, muito mais preferivelmente uma, ligação dupla de carbono a carbono. Ligações duplas de carbono a carbono podem estar contidas dentro de uma cadeia linear ou porção ramificada. Exemplos de grupos alquenila inferiores incluem etenila, propenila, isopropenila, butenila e similares. "Alquenila inferior substituída" denota alquenila inferior que é independentemente substituída com um ou mais grupos ou substituintes como indicado aqui, por exemplo, na descrição de compostos da Fórmula I, incluindo descrições de cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, arila e heteroarila, ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. Preferivelmente, substituição de alquenila inferior é com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo "alquenila inferior substituída por flúor" denota um grupo alquenila inferior substituído com um ou mais átomos de flúor, onde preferivelmente a alquenila inferior é substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, da mesma forma 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Entende-se que substituições são ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, substituição de grupos alquenila é tal que halogênio, C(O), C(S), C(NH), S(O), S(O)₂, O, S ou N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) não é ligado a um carbono de alceno deste. Além disso, onde alquenila for um substituinte de outra porção ou um grupo R de uma porção tal como -OR, -NHR, -C(O)R e similares, a substituição da porção é tal que qualquer C(O), C(S), S(O), S(O)₂, O, S ou N deste (exceto onde N é um átomo de anel de heteroarila) não é ligado a um carbono de alceno do substituinte de alquenila ou grupo R. Além disso, onde alquenila for um substituinte de outra porção ou um grupo R de uma porção tal como -OR, -NHR, -C(O)NHR e similares, substituição do grupo R de alquenila é tal que a substituição do carbono de alquenila ligado a qualquer O,

S ou N da porção (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) exclui substituintes que resultariam em qualquer O, S ou N do substituinte (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) sendo ligado ao carbono de alquênica ligado a qualquer O, S ou N da porção. Um "carbono de alquênica" refere-se a qualquer carbono dentro de um grupo alquênica, se saturado ou parte da ligação dupla de carbono a carbono. Um "carbono de alceno" refere-se a um carbono dentro de um grupo alquênica que faz parte de uma ligação dupla de carbono a carbono.

"Alquênica inferior" sozinha ou em combinação significa um hidrocarboneto linear ou ramificado contendo 2 - 6 átomos de carbono (a menos que especificamente definido) contendo pelo menos uma, preferivelmente uma, ligação tripla de carbono a carbono. Exemplos de grupos alquênica incluem etínica, propínica, butínica e similares. "Alquênica inferior substituída" denota alquênica inferior que é independentemente substituída com um ou mais grupos ou substituintes como indicado aqui, por exemplo, na descrição de compostos da Fórmula I, incluindo descrições de cicloalquênica substituída, ciclo-heteroalquênica, arila e heteroarila, ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. Preferivelmente, a substituição de alquênica inferior é com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo "alquênica inferior substituída por flúor" denota um grupo alquênica inferior substituído com um ou mais átomos de flúor, onde preferivelmente a alquênica inferior é substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, da mesma forma 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Entende-se que substituições são ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, substituição de grupos alquênica é tal que halogênio, C(O), C(S), C(NH), S(O), S(O)₂, O, S ou N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) não é ligado a um carbono de alcino destes. Além disso, onde alquênica for um substituinte de outra porção ou um grupo R de uma porção tal como -OR, -NHR, -C(O)R e similares, substituição da porção é tal que qualquer C(O), C(S), S(O), S(O)₂, O, S ou N destes (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) não é ligado a um carbono de alcino do substituinte de alquênica ou grupo R. Da mesma forma, onde alquênica for um substituinte

de outra porção ou um grupo R de uma porção tal como -OR, -NHR, -C(O)NHR e similares, substituição do grupo R alquinila é tal que substituição do carbono de alquinila ligado a qualquer O, S ou N da porção (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) exclui substituintes que resultariam em qualquer O, S ou N do substituinte (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) sendo ligado ao carbono de alquinila ligado a qualquer O, S ou N da porção. Um "carbono de alquinila" refere-se a qualquer carbono dentro de um grupo alquinila, se saturado ou parte da ligação tripla de carbono a carbono. Um "carbono de alcino" refere-se a um carbono dentro de um grupo alquinila que faz parte de uma ligação tripla de carbono a carbono.

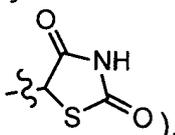
"Alcóxi inferior" denota o grupo $-OR^a$, onde R^a é alquila inferior. "Alcóxi inferior substituído" denota alcóxi inferior em que R^a é alquila inferior substituída com um ou mais substituintes como indicado aqui, por exemplo, na descrição de compostos da Fórmula I, incluindo descrições de cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, arila e heteroarila, ligada a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. Preferivelmente, substituição de alcóxi inferior é com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo, "alcóxi inferior substituído por flúor" denota alcóxi inferior em que a alquila inferior é substituída com um ou mais átomos de flúor onde preferivelmente o alcóxi inferior é substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, da mesma forma 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Entende-se que substituições em alcóxi são ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, substituição de alcóxi é tal que O, S ou N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) não é ligado ao carbono de alquila ligado ao alcóxi O. Além disso, onde alcóxi é descrito como um substituinte de outra porção, o oxigênio de alcóxi não é ligado a um átomo de carbono que é ligado a um O, S ou N da outra porção (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) ou a um carbono de alceno ou alcino da outra porção.

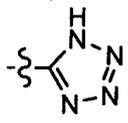
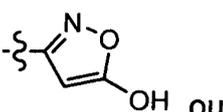
"Alquiltio inferior" denota o grupo $-SR^b$ onde R^b é alquila inferior. "Alquiltio inferior substituído" denota alquiltio inferior em que R^b é alquila inferior substituída com um ou mais substituintes como indicado aqui, por exem-

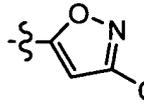
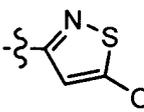
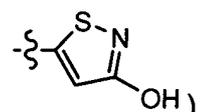
plo, na descrição de compostos da Fórmula I, incluindo descrições de cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, arila e heteroarila, ligada a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. Preferivelmente, substituição de alquiltio inferior é com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo, "alquiltio inferior substituído por flúor" denota alquiltio inferior em que a alquila inferior é substituída com um ou mais átomos de flúor, onde preferivelmente o alquiltio inferior é substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, da mesma forma 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Entende-se que substituições em alquiltio são ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, substituição de alquiltio é tal que O, S ou N (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) não é ligado ao carbono de alquila ligado ao alquiltio S. Além disso, onde alquiltio é descrito como um substituinte de outra porção, o enxofre de alquiltio não é ligado a um átomo de carbono que é ligado a um O, S ou N da outra porção (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) ou a um carbono de alceno ou alcino da outra porção.

"Amino" ou "amina" denota o grupo -NH_2 . "Monoalquilamino" denota o grupo -NHR^c onde R^c é alquila inferior. "Dialquilamino" denota o grupo $\text{-NR}^c\text{R}^d$ onde R^c e R^d são independentemente alquila inferior. "Cicloalquilamino" denota o grupo $\text{-NR}^e\text{R}^f$ onde R^e e R^f combinam-se com o nitrogênio para formar uma heterocicloalquila de 5 - 7 membros, onde a heterocicloalquila pode conter um heteroátomo adicional dentro do anel, tal como O, N ou S e pode da mesma forma ser substituída também com alquila inferior. Exemplos de heterocicloalquila de 5 - 7 membros incluem, porém não são limitados a, piperidina, piperazina, 4 metilpiperazina, morfolina e tiomorfolina. Entende-se que quando monoalquilamino, dialquilamino ou cicloalquilamino for substituintes em outras porções que são ligadas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, o nitrogênio de monoalquilamino, dialquilamino ou cicloalquilamino como substituintes não é ligado a um átomo de carbono que é ligado a um O, S ou N da outra porção (exceto onde N for um átomo de anel de heteroarila) ou a um carbono de alceno ou alcino da outra porção.

"Isósteros de ácido carboxílico" refere-se a uma porção selecio-

nada a partir do grupo que consiste em tiazolidina diona (isto é, , ácido hidroxâmico (isto é, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$), acil-cianamida (isto é, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$),

tetrazol (isto é, , 3- ou 5- hidróxi isoxazol (isto é,  ou

5 , 3- ou 5- hidróxi isotiazol (isto é,  ou ,

sulfonato (isto é, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$) e sulfonamida (isto é, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$). Em termos

funcionais, isósteros de ácido carboxílico imitam ácidos carboxílicos devido

as suas propriedades físicas similares, incluindo, porém, não limitadas a ta-

10 manho molecular, distribuição de carga ou forma molecular. 3- ou 5-hidróxi

isoxazol ou 3- ou 5-hidróxi isoxazol podem ser opcionalmente substituídos

com alquila inferior ou alquila inferior substituída com 1, 2 ou 3 substituintes

selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, arila e heteroarila, em

15 que arila ou heteroarila pode também ser opcionalmente substituída com 1,

2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogê-

nio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi

inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por

20 flúor. O nitrogênio da sulfonamida pode ser opcionalmente substituído com

um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferi-

or, alquila inferior substituída por flúor, acetila (isto é, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), arila e hete-

roarila, em que arila ou heteroarila pode também ser opcionalmente substitu-

ída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste

em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi infe-

rior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior

substituído por flúor.

25 "Arila" sozinha ou em combinação refere-se a um sistema de

anel monocíclico ou bicíclico que contém hidrocarbonetos aromáticos tal

como fenila ou naftila, que podem ser opcionalmente fundidos com uma ci-

cloalquila ou heterocicloalquila de preferivelmente 5 - 7, mais preferivelmente

5 - 6, membros de anel. "Aríleno" refere-se a um arila divalente.

"Heteroarila" sozinha ou em combinação refere-se a uma estrutura de anel monocíclico aromático, que contém 5 ou 6 átomos de anel ou um grupo aromático bicíclico que tem 8 a 10 átomos, contendo um ou mais, preferivelmente 1 - 4, mais preferivelmente 1 - 3, ainda mais preferivelmente 1 - 2, heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em O, S e N. Heteroarila é da mesma forma pretendida incluir N ou S oxidado, tal como sulfinila, sulfonila e óxido de N de um nitrogênio de anel terciário. Um átomo de carbono ou nitrogênio é o ponto de ligação da estrutura de anel de heteroarila tal que um composto estável é produzido. Exemplos de grupos heteroarila incluem, porém não são limitados a, piridinila, piridazinila, pirazinila, quinaoxalila, indolizinila, benzo[b]tienila, quinazolinila, purinila, indolila, quinolinila, pirimidinila, pirrolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tienila, isoxazolila, oxatiadiazolila, isotiazolila, tetrazolila, imidazolila, triazolila, furanila, benzofurila e indolila. "Nitrogênio que contém heteroarila" refere-se a heteroarila em que quaisquer heteroátomos são N. "Heteroarileno" refere-se a uma heteroarila divalente.

"Cicloalquila" se refere a sistemas de anel de carbono monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou insaturado, de 3 - 10, da mesma forma 3 - 8, mais preferivelmente 3 - 6, membros de anel por anel, tais como ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, adamantila e similares.

"Heterocicloalquila" se refere a um grupo cicloalquila não-aromático saturado ou insaturado tendo de 5 a 10 átomos em que de 1 a 3 átomos de carbono no anel são substituídos por heteroátomos de O, S ou N e são opcionalmente fundidos com benzo ou heteroarila de 5 - 6 membros de anel. Heterocicloalquila é da mesma forma pretendida incluir S ou N oxidado, tais como sulfinila, sulfonila e N-óxido de um nitrogênio de anel terciário. Heterocicloalquila é da mesma forma pretendida incluir compostos em que um dos carbonos de anel é substituído por oxo, isto é, o carbono de anel é um grupo carbonila, tal como lactonas e lactamas. O ponto de ligação do anel de heterocicloalquila está em um átomo de carbono ou nitrogênio tal que um anel estável é retido. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem,

porém não são limitados a, morfolino, tetra-hidrofuranoila, diidropiridinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperazinila, diidrobenzofurila e diidrodolila.

"Arila opcionalmente substituída", "arileno opcionalmente substituído", "heteroarila opcionalmente substituída", "heteroarileno opcionalmente substituído", "cicloalquila opcionalmente substituída", e "heterocicloalquila opcionalmente substituída", referem-se a grupos arila, arileno, heteroarila, heteroarileno, cicloalquila e heterocicloalquila, respectivamente, que são opcionalmente independentemente substituídos, a menos que de outra maneira indicado, com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes, ligados a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, em que os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, C(NH)NH₂, -OR^g, -SR^g, -OC(O)R^g, -OC(S)R^g, -C(O)R^g, -C(S)R^g, -C(O)OR^g, -C(S)OR^g, -S(O)R^g, -S(O)₂R^g, -C(O)NHR^g, -C(S)NHR^g, -C(O)NR^gR^g, -C(S)NR^gR^g, -S(O)₂NHR^g, -S(O)₂NR^gR^g, C(NH)NHR^g, -C(NH)NR^hRⁱ, -NHC(O)R^g, -NHC(S)R^g, -NR^gC(O)R^g, -NR^gC(S)R^g, -NHS(O)₂R^g, -NR^gS(O)₂R^g, -NHC(O)NHR^g, -NHC(S)NHR^g, -NR^gC(O)NH₂, -NR^gC(S)NH₂, -NR^gC(O)NHR^g, -NR^gC(S)NHR^g, -NHC(O)NR^gR^g, -NHC(S)NR^gR^g, -NR^gC(O)NR^gR^g, -NR^gC(S)NR^gR^g, -NHS(O)₂NHR^g, -NR^gS(O)₂NH₂, -NR^gS(O)₂NHR^g, -NHS(O)₂NR^gR^g, -NR^gS(O)₂NR^gR^g, -NHR^g, -NR^gR^g, R^j, R^k e R^m;

em que -R^g, -R^h e -Rⁱ em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em Rⁿ, R^o e R^p, ou

-R^h e -Rⁱ combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila de 5 - 7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio de 5 - 7 membros, em que a heterocicloalquila de 5 - 7 membros ou heteroarila contendo nitrogênio de 5 - 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, cicloalquilamino, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR^t, -SR^t, -NHR^t, -NR^tR^t,

$-R^q$ e $-R^u$;

em que cada $-R^j$ é independentemente alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquilamino, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^t$, $-OR^u$, $-SR^t$, $-SR^u$, $-NHR^t$, $-NHR^u$, $-NR^tR^u$, $-NR^tR^t$, $-NR^uR^u$ e $-R^m$;

em que cada $-R^k$ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquenila inferior e alquinila inferior, em que alquenila inferior ou alquinila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquilamino, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^t$, $-OR^u$, $-SR^t$, $-SR^u$, $-NHR^t$, $-NHR^u$, $-NR^tR^u$, $-NR^tR^t$, $-NR^uR^u$, $-R^j$ e $-R^m$;

em que cada $-R^m$ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, cicloalquilamino, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^t$, $-OR^u$, $-SR^t$, $-SR^u$, $-NHR^t$, $-NHR^u$, $-NR^tR^u$, $-NR^tR^t$, $-NR^uR^u$, $-R^q$ e $-R^u$;

em que cada $-R^n$ é independentemente alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquilamino, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^t$, $-OR^u$, $-SR^t$, $-SR^u$, $-NHR^t$, $-NHR^u$, $-NR^tR^u$, $-NR^tR^t$, $-NR^uR^u$ e $-R^m$, contanto, entretanto que qualquer substituição no carbono de alquila ligado a qualquer O, S ou N de qualquer OR^g , SR^g ou NR^g seja selecionado a partir do grupo que consiste em flúor e $-R^m$;

em que cada $-R^o$ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, em que C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquilamino, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^t$, $-OR^u$, $-SR^t$, $-SR^u$, $-NHR^t$, $-NHR^u$, $-NR^tR^u$, $-NR^tR^t$, $-NR^uR^u$, $-R^j$ e $-R^m$, contanto,

entretanto que qualquer substituição na alquenila ou carbono de alquinila ligado a qualquer O, S ou N de qualquer $-OR^g$, $-SR^g$ ou $-NR^g$ seja selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, $-R^j$ e $-R^m$;

em que cada R^p é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, cicloalquilamino, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^t$, $-OR^u$, $-SR^t$, $-SR^u$, $-NHR^t$, $-NHR^u$, $-NR^tR^u$, $-NR^tR^t$, $-NR^uR^u$, $-R^q$ e $-R^u$;

em que cada $-R^q$ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-R^u$, flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino e em que alquenila inferior ou alquinila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-R^u$, flúor, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

em que cada $-R^t$ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em $-R^u$, flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino, contanto, entretanto, que qualquer substituição do carbono de alquila inferior ligado ao O de $-OR^t$, S de $-SR^t$ ou N de $-NHR^t$, $-NR^tR^t$ ou $-NR^tR^u$ seja flúor ou $-R^u$, e em que C_{3-6} alquenila ou

C₃₋₆ alquinila é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em -R^u, flúor, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino, contanto, entretanto, que qualquer substituição do C₃₋₆ alquinila ou C₃₋₆ alquinila de carbono ligado ao O de -OR^t, S de -SR^t ou N de -NHR^t, -NR^tR^t ou -NR^tR^u seja flúor, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor ou -R^u;

em que cada -R^u é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, da mesma forma 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino.

Quando aqui empregado com relação a compostos de modulação de PPAR, compostos de ligação ou ligantes, o termo "específico para PPAR" e termos de importância similar significam que um composto particular liga-se a um PPAR a uma extensão estatisticamente maior do que a outras biomoléculas que podem estar presentes em ou originalmente isoladas a partir de um organismo particular, por exemplo, pelo menos ligações 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, ou 1000 vezes maiores. Da mesma forma, onde atividade biológica diferente de ligação é indicada, o termo "específico para PPAR" indica que um composto particular tem maior atividade biológica associada com ligação a um PPAR do que a outras biomoléculas (por exemplo, em um nível como indicado para especificidade de ligação). Similarmente, a especificidade pode ser para um PPAR específico com respeito a outros PPARs que podem estar presentes em ou originalmente isolados de um organismo particular.

Da mesma forma no contexto de compostos que ligam-se a um alvo biomolecular, o termo "maior especificidade" indica que um composto liga-se a um alvo especificado a uma maior extensão do que para outra biomolécula ou biomoléculas que podem estar presentes sob condições de ligação relevantes, onde ligação a tais outras biomoléculas produz uma atividade biológica diferente do que ligação ao alvo especificado. Em alguns casos, a especificidade é com referência a um grupo limitado de outras biomoléculas, por exemplo, no caso de PPARs, em alguns casos a referência pode ser outros receptores, ou para um PPAR particular, pode ser outros PPARs.

5

10 Em algumas modalidades, a maior especificidade é pelo menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500 ou 1000 vezes maior especificidade. No contexto de ligantes interagindo com PPARs, os termos "atividade em", "atividade para", e termos similares significa que tais ligantes têm EC_{50} menor do que 10 μ M, menor do que 1 μ M, menor do que 100 nM, menor do que 50 nM,

15 menor do que 20 nM, menor do que 10 nM, menor do que 5 nM, ou menor do que 1 nM com respeito a pelo menos um PPAR como determinado em um ensaio de atividade de PPAR geralmente aceito.

O termo "composição" ou "composição farmacêutica" refere-se a uma formulação adequada para administração a um indivíduo animal pretendido para propósitos terapêuticos. A formulação inclui uma quantidade terapeuticamente significativa (isto é, uma quantidade terapeuticamente eficaz) de pelo menos um composto ativo e pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável, que é preparado em uma forma adaptada para administração a um indivíduo. Desse modo, a preparação é "farmacêuticamente aceitável", indicando que não tem propriedades que fariam um médico razoavelmente prudente evitar a administração do material em um paciente, levando-se em consideração a doença ou condições a ser tratadas e a via respectiva de administração. Em muitos casos, uma tal composição farmacêutica é uma preparação estéril, por exemplo, para injetáveis.

20

25

O termo condição ou doença "mediada por PPAR" e termos similares referem-se a uma doença ou condição em que a função biológica de um PPAR afeta o desenvolvimento e/ou curso da doença ou condição, e/ou

30

em que a modulação de PPAR altera o desenvolvimento, curso, e/ou sintomas da doença ou condição. Similarmente, a frase "modulação de PPAR fornece um benefício terapêutico" indica que modulação do nível de atividade de PPAR em um indivíduo indica que tal modulação reduz a gravidade e/ou duração da doença, reduz a probabilidade ou atrasa o início da doença ou condição, e/ou causa uma melhoria em um ou mais sintomas da doença ou condição. Em alguns casos, a doença ou condição pode ser mediada por qualquer uma ou mais das isoformas de PPAR, por exemplo, PPAR γ , PPAR α , PPAR δ , PPAR γ e PPAR α , PPAR γ e PPAR δ , PPAR α e PPAR δ , ou PPAR γ , PPAR α , e PPAR δ .

O termo "terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" indica que os materiais ou quantidade de material são eficazes para prevenir, aliviar ou melhorar um ou mais sintomas de uma doença ou condição médica, e/ou para prolongar a sobrevivência do indivíduo a ser tratado.

O termo "PPAR" refere-se a um receptor ativado por proliferador de peroxissoma como reconhecido na técnica. Como indicado acima, a família de PPAR inclui PPAR α (da mesma forma referido como PPAR α ou PPAR-Ralfa), PPAR δ (da mesma forma referido como PPAR δ ou PPARdelta) e PPAR γ (da mesma forma referido como PPAR γ ou PPARgama). Os PPARs individuais podem ser identificados por suas sequências, onde números de acesso de sequência de referência exemplares são como segue:

Receptor	Sequência	No. de Acesso	SEQ ID NO:
hPPAR α	cDNA	nM_005036	
hPPAR α	proteína	NP_005027	
isoforma de hPPAR γ 2	cDNA	nM_015869	
isoforma de hPPAR γ 2	proteína	NP_056953	
hPPAR δ	cDNA	nM_006238	
hPPAR δ	proteína	NP_006229	

Alguém de experiência ordinária na técnica reconhecerá que diferenças de sequência existirão devido à variação alélica, e da mesma forma reconhecerá que outros animais, particularmente outros mamíferos, têm PPARs correspondentes, que foram identificados ou podem ser facilmente identificados empregando-se alinhamento de sequência e confirmação de atividade. Tais PPARs homólogos podem da mesma forma ser em-

pregados na presente invenção, cujos PPARs homólogos têm identidade de sequência de, por exemplo, pelo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% de ou ainda 100%, em uma região que abrange 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 ou ainda mais aminoácidos ou nucleotídeos para proteínas ou ácidos nucleicos, respectivamente. Alguém de experiência ordinária na técnica da mesma forma reconhecerá que modificações podem ser introduzidas em uma sequência de PPAR sem destruir atividade de PPAR. Tais PPARs modificados podem da mesma forma ser empregados na presente invenção, por exemplo, se as modificações não alterar a conformação de sítio de ligação na medida em que o PPAR modificado necessita de ligação de ligante substancialmente normal.

Quando aqui empregando com relação ao projeto ou desenvolvimento de ligantes, o termo "ligar" e "ligação" e termos semelhantes referem-se a uma associação energeticamente favorável não-covalente entre as moléculas especificadas (isto é, o estado de ligação tem uma energia livre mais baixa do que o estado separado, que pode ser calorimetricamente medido). Para ligação a um alvo, a ligação é pelo menos seletiva, isto é, os compostos ligam-se preferencialmente a um alvo particular ou a membros de uma família-alvo em um sítio de ligação, quando comparado a ligação não-específica às proteínas não-relatadas não tendo um sítio de ligação similar. Por exemplo, BSA é frequentemente empregado para avaliar ou controlar ligação não-específica. Além disso, para uma associação a ser observada como ligação, a diminuição em energia livre vindo de um estado separado para o estado de ligação deve ser suficiente de forma que a associação seja detectável em um ensaio bioquímico adequado para as moléculas envolvidas.

Por "ensaio" é significado a criação de condições experimentais e a reunião de dados relativos a um resultado particular das condições experimentais. Por exemplo, enzimas podem ser analisadas com base em sua capacidade em um substrato detectável. Igualmente, por exemplo, um composto ou ligante pode ser ensaiado com base em sua capacidade de ligar-se a uma molécula-alvo particular ou moléculas e/ou modular uma atividade de

uma molécula-alvo.

Por "sinal antecedente" em referência a um ensaio de ligação é significado que o sinal que é registrado sob condições padrões para o ensaio particular na ausência de um composto de teste, sustentação molecular ou ligante que liga-se à molécula-alvo. Pessoas de experiência ordinária na técnica perceberão que métodos aceitos existem e estão amplamente disponíveis para determinar sinal antecedente.

Por "*clog P*" é significado o $\log P$ calculado de um composto, "P" referindo-se ao coeficiente de divisão do composto entre uma fase lipofílica e uma aquosa, normalmente entre octanol e água.

No contexto de ligação de compostos a um alvo, o termo "maior afinidade" indica que o composto liga-se mais firmemente do que um composto de referência, ou do que o mesmo composto em uma condição de referência, isto é, com uma constante de dissociação mais baixa. Em algumas modalidades, a maior afinidade é pelo menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000 ou 10.000 vezes maior afinidade.

Por ligação com "afinidade moderada" é significado a ligação com um K_D de cerca de 200 nM a cerca de 1 μ M sob condições padrões. Por "afinidade moderadamente alta" é significado a ligação a uma K_D dentre cerca de 1 nM a cerca de 200 nM. Ligante-se em "afinidade alta" é significado a ligação a uma K_D abaixo de cerca de 1 nM sob condições padrões. As condições padrões para ligação estão em pH 7,2 a 37°C durante uma hora. Por exemplo, condições de ligação típicas em um volume de 100 μ l/poço compreenderiam PPAR, um composto de teste, tampão de HEPES a 50 mM em pH 7,2, NaCl a 15 mM, ATP a 2 μ M, e albumina de soro bovina (1 μ g/poço), a 37°C durante uma hora.

Compostos de ligação podem da mesma forma ser caracterizados pelo seu efeito sobre a atividade da molécula-alvo. Desse modo, um composto de "baixa atividade" tem uma concentração inibidora (IC_{50}) (para inibidores ou antagonistas) ou concentração eficaz (EC_{50}) (aplicável a agonistas) maiores do que 1 μ M sob condições padrões. Por "atividade moderada" é significado uma IC_{50} ou EC_{50} de 200 nM a 1 μ M sob condições pa-

drões. Por "atividade moderadamente alta" é significado uma IC_{50} ou EC_{50} de 1 nM a 200 nM. Por "atividade alta" é significado uma IC_{50} ou EC_{50} abaixo de 1 nM sob condições padrões. A IC_{50} (ou EC_{50}) é definida como a concentração de composto em que 50% da atividade da molécula-alvo (por exemplo, enzima ou outra proteína) a ser medida é perdida (ou alcançada) relativo à atividade quando nenhum composto está presente. Atividade pode ser medida empregando-se métodos conhecidos por aqueles de experiência ordinária na técnica, por exemplo, medindo-se qualquer produto detectável ou sinal produzido por ocorrência de uma reação enzimática, ou outra atividade por uma proteína a ser medida. Para agonistas de PPAR, atividades podem ser determinadas como descrito nos Exemplos, ou empregando-se outros tais métodos de ensaio conhecidos na técnica.

Por "proteína" é significado um polímero de aminoácidos. Os aminoácidos podem ser de ocorrência natural ou não-natural. Proteínas podem da mesma forma conter modificações, tais como sendo glicosiladas, fosforiladas ou outras modificações comuns.

Por "família de proteína" é significada uma classificação de proteínas com base em similaridades estruturais e/ou funcionais. Por exemplo, cinases, fosfatases, protease e grupamentos similares de proteínas são famílias de proteína. Proteínas podem ser agrupadas em uma família de proteína baseada em ter uma ou mais duplicações de proteína em comum, uma similaridade substancial na forma entre duplicações das proteínas, homologia ou baseada em ter uma função comum. Em muitos casos, famílias menores serão especificadas, por exemplo, a família de PPAR.

Por "efeito bioquímico específico" é significado uma mudança bioquímica terapeuticamente significativa em um sistema biológico causando um resultado detectável. Este efeito bioquímico específico pode ser, por exemplo, a inibição ou ativação de uma enzima, a inibição ou ativação de uma proteína que liga-se a um alvo desejado, ou tipos similares de mudanças na bioquímica do corpo. O efeito bioquímico específico pode causar alívio de sintomas de uma doença ou condição ou outro efeito desejável. O resultado detectável pode ser da mesma forma detectado através de uma

etapa intermediária.

Por "condições padrões" é significado condições sob as quais um ensaio é realizado para obter dados cientificamente significantes. Condições padrões são dependentes do ensaio particular e podem ser geralmente
 5 subjetivas. Normalmente, as condições padrões de um ensaio serão aquelas condições que são ideais para obter dados úteis do ensaio particular. As condições padrões geralmente minimizarão o sinal antecedente e maximizarão o sinal procurado a ser detectado.

Por "desvio-padrão" é significado a raiz quadrada da variância. A
 10 variância é uma medida de como dispersar uma distribuição. É computado como o desvio ajustado médio de cada número de sua média. Por exemplo, para os números 1, 2 e 3, a média é 2 e a variância é:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0,667.$$

No contexto desta invenção, por "molécula-alvo" é significado uma molécula que um composto, sustentação molecular ou ligante está sendo analisado quanto à ligação a. A molécula-alvo tem uma atividade em que
 15 a ligação do andaime molecular ou ligante à molécula-alvo alterará ou mudará. A ligação do composto, andaime ou ligante à molécula-alvo pode preferivelmente causar um efeito bioquímico específico quando ocorre em um sistema biológico. Um "sistema biológico" inclui, porém não está limitado a um
 20 sistema vivo tal como um humano, animal, planta ou inseto. Na maioria, porém, não todos os casos, a molécula-alvo será uma proteína ou molécula de ácido nucleico.

Por "farmacóforo" é significado uma representação de características moleculares que são consideradas ser responsáveis por uma atividade desejada, tal como interação ou ligação com um receptor. Um farmacóforo
 25 pode incluir 3-dimensionais (grupos hidrofóbicos, grupos trocados / ionizáveis, doadores / aceptores de ligação de hidrogênio), 2D (subestruturas) e propriedades 1D (físicas ou biológicas).

Quando aqui empregado com relação a valores numéricos, os

termos "aproximadamente" e "cerca de" significam $\pm 10\%$ do valor indicado.

I. Aplicações de Agonistas de PPAR

Os PPARs foram reconhecidos como alvos adequados para várias condições e doenças diferentes. Algumas daquelas aplicações são descritas brevemente abaixo. Aplicações adicionais são conhecidas e os compostos presentes podem da mesma forma ser empregados para aquelas doenças e condições.

(a) Resistência à insulina e diabetes: Com relação à resistência à insulina e diabetes, PPAR γ é necessário e suficiente para a diferenciação de adipócitos *in vitro* e *in vivo*. Em adipócitos, PPAR γ aumenta a expressão de numerosos genes envolvidos no metabolismo de lipídio e absorção de lipídio. Ao contrário, PPAR γ infrarregula leptina, uma proteína seletiva de adipócito segregada, que foi mostrada para inibir a alimentação e aumentar o metabolismo de lipídio catabólico. Esta atividade de receptor poderia explicar a absorção calórica aumentada e armazenamento notado *in vivo* no tratamento com agonistas de PPAR γ . Clinicamente, TZDs, incluindo troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona e não-TZDs, incluindo farglitazar, têm atividade antidiabética e de sensibilização à insulina. (Berger, e outros, *Diabetes Tech. E Ther.*, 2002, 4:163-174).

PPAR γ foi associado com vários genes que afetam ação da insulina. TNF α , uma citocina pró-inflamatória que é expressa por adipócitos, foi associado com resistência à insulina. Agonistas de PPAR α inibem a expressão de TNF α no tecido adiposo de roedores obesos, removem as ações de TNF α em adipócitos *in vitro*. Agonistas de PPAR γ foram mostrados para inibir a expressão de 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase 1 (11 β -HSD-1), a enzima que converte cortisona ao agonista de glicocorticoide cortisol, em adipócitos e tecido adiposo de modelos de camundongo de diabetes tipo 2. Isto é notável desde que hipercortico-esteroidismo exacerba resistência à insulina. Proteína Relacionada a Complemento de Adipócito de 30 kDa (Acrp30 ou adiponectina) é uma proteína específica de adipócito segregada que diminui glicose, triglicerídeos e ácidos graxo livres. Em comparação a indivíduos humanos normais, pacientes com diabetes tipo 2 reduziram níveis

de plasma de Acrp30. Tratamento de camundongos diabéticos e indivíduos humanos não-diabéticos com agonistas de PPAR γ aumenta níveis de plasma de Acrp30. Indução de Acrp30 por agonistas de PPAR γ pôde, portanto, da mesma forma desempenhar um papel fundamental no mecanismo de sensibilização à insulina de agonistas de PPAR γ em diabetes. (Berger, e outros, *supra*).

PPAR γ é expresso predominantemente no tecido adiposo. Desse modo, acredita-se que a eficácia do líquido *in vivo* de agonistas de PPAR γ envolve ações diretas em células adiposas com efeitos secundários em tecidos responsivos de insulina fundamental tal como músculo esquelético e fígado. Isto é sustentado pela falta de eficácia de diminuição de glicose de rosiglitazona em um modelo de camundongo de resistência à insulina severa onde o tecido adiposo branco estava essencialmente ausente. Além disso, tratamento *in vivo* de ratos resistentes à insulina produzem normalização aguda (< 24 h) de ação de insulina de tecido adiposo visto que a absorção de glicose mediada por insulina no músculo não foi melhorada até vários dias depois do início da terapia. Isto é consistente com o fato que agonistas de PPAR γ podem produzir um aumento na ação de insulina de tecido adiposo depois da incubação direta *in vitro*, visto que nenhum tal efeito pôde ser demonstrado empregando-se músculos esqueléticos incubados *in vitro*. Os efeitos metabólicos benéficos de agonistas de PPAR γ no músculo e fígado podem ser mediados pela sua capacidade de (a) realçar absorção de tecido adiposo mediada por insulina, armazenamento (e potencialmente catabolismo) de ácidos graxos livres; (b) induzir a produção de fatores derivados adiposos com atividade de sensibilização de insulina potencial (por exemplo, Acrp30); e/ou (c) suprimir os níveis circulantes e/ou ações de fatores derivados adiposos que causam resistência à insulina tal como TNF α ou resistina. (Berger, e outros, *supra*).

(b) Dislipidemia e aterosclerose: Com relação à dislipidemia e aterosclerose, PPAR α mostrou desempenhar um papel crítico na regulação de absorção celular, ativação, e β -oxidação de ácidos graxos. Ativação de PPAR α induz expressão de proteínas de transporte de ácido graxo e enzi-

mas na trilha de β -oxidação peroxissomal. Várias enzimas mitocondriais envolvidas no catabolismo de colheita de energia de ácidos graxos são fortemente suprarreguladas por agonistas de PPAR α . Proliferadores de peroxissoma da mesma forma ativam expressão do CYP4As, uma subclasse de enzimas de citocromo P450 que catalisam a ω -hidroxilação de ácidos graxos, uma trilha que é particularmente ativa nos estados jejuados e diabéticos. Em soma, está claro que PPAR α é um sensor de lipídio importante e regulador de metabolismo de colheita de energia celular. (Berger, e outros, *supra*).

10 Aterosclerose é uma doença muito predominante em sociedades Ocidentais. Além disso, uma associação forte com colesterol LDL elevado, "dislipidemia" caracterizada por partículas ricas em triglicerídeos elevadas e baixos níveis de colesterol HDL está geralmente associada com outros aspectos de uma síndrome metabólica que inclui obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e um risco aumentado de doença da artéria coronária. Desse modo, em 8.500 homens com doença da artéria coronária conhecida, 38% foram constatados ter baixo HDL (< 35 mg/dL) e 33% tiveram triglicerídeos elevado (>200 mg/dL). Em tais pacientes, tratamento com fibratos resultou na diminuição de triglicerídeo substancial e modesta eficácia na elevação de HDL. Mais importantemente, uma recente tentativa esperada grande mostrou que o tratamento com genfibrozila produziu uma redução de 22% em eventos cardiovasculares ou morte. Desse modo, agonistas de PPAR α podem eficazmente melhorar fatores de risco cardiovasculares e ter um benefício líquido para melhorar resultados cardiovasculares. De fato, fenofibrato foi recentemente aprovado nos Estados Unidos para tratamento de hiper-lipidemia tipo IIA e IIB. Mecanismos pelos quais a ativação de PPAR α causam diminuição de triglicerídeo são prováveis de incluir os efeitos de agonistas para suprimir a expressão de gene apo-CIII hepático ao mesmo tempo que da mesma forma estimulando a expressão de gene de lipoproteína lipase. Agonistas de PPAR γ / α duais, incluindo KRP-297 e DRF 2725, possuem eficácia de alteração de lipídio potente além de atividade anti-hiperglicêmica em modelos animais de diabetes e distúrbios lipídicos.

A presença de expressão de PPAR α e/ou PPAR γ em tipos de célula vascular, incluindo macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso vasculares, sugere que efeitos vasculares diretos poderiam contribuir para eficácia de antiaterosclerose potencial. Ativação de PPAR α e PPAR γ foi mostrada para inibir a adesão de célula vascular induzida por citocina e para suprimir a migração de monócito-macrófago. Vários estudos adicionais da mesma forma mostraram que compostos seletivos de PPAR γ têm a capacidade de reduzir o tamanho da lesão arterial e atenuar a orientação de monócito-macrófago para lesões arteriais em modelos animais de aterosclerose. PPAR γ está presente em macrófago em lesões ateroscleróticas humanas e pode desempenhar um papel na regulação de expressão de metaloproteinase-9 matriz (MMP-9) que está implicada na ruptura de placa aterosclerótica (Marx e outros, *Am J Pathol.* 1998, **153**(1):17-23). Infraregulação de segregação induzida por LPS de MMP-9 foi da mesma forma observada para ambos agonistas de PPAR α e PPAR γ , que podem responder aos efeitos benéficos observados com agonistas de PPAR em modelos animais de aterosclerose (Shu e outros, *Biochem Biophys Res Commun.* 2000, **267**(1):345-9). PPAR γ da mesma forma mostrou ter um papel na expressão de proteína de molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1) (Chen e outros, *Biochem Biophys Res Commun.* 2001, **282**(3):717-22) e expressão de proteína de molécula-1 de adesão de célula vascular (VCAM-1) (Jackson e outros, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999, **19**(9):2094-104) em células endoteliais, ambas dos quais desempenham um papel na adesão de monócitos em células endoteliais. Além disso, dois recentes estudos sugeriram que ativação de PPAR α ou PPAR γ em macrófagos pode induzir a expressão de uma proteína "bomba" de efluxo de colesterol.

Foi constatado que agonistas de PPAR δ relativamente seletivos produzem mínima, se houver, atividade de diminuição de glicose ou triglicérido em modelos de murino de diabetes tipo 2 em comparação com agonistas de PPAR γ ou PPAR α eficazes. Subsequentemente, um aumento modesto em níveis de colesterol HDL foi detectado com agonistas de PPAR α em camundongos db/db. Recentemente, Oliver e outros (*supra*) relatou que um

agonista de PPAR seletivo potente poderia induzir um aumento substancial em níveis de colesterol HDL enquanto reduzindo níveis de triglicérideo e resistência à insulina em macacos resos obesos.

Desse modo, por meio de mecanismos multifatoriais que incluem
5 melhorias em lipídios circulantes, efeitos antiinflamatórios sistêmicos e locais, e, inibição de proliferação de célula vascular, agonistas de PPAR α , PPAR γ , e PPAR δ podem ser empregados no tratamento ou prevenção de aterosclerose. (Berger, e outros, *supra*).

(c) Inflamação: Monócitos e macrófagos são conhecidos por
10 desempenharem um papel importante no processo inflamatório através da liberação de citocinas inflamatórias e da produção de óxido nítrico por óxido nítrico sintase induzível. Rosiglitazona mostrou induzir apoptose de macrófagos em concentrações que comparam sua afinidade quanto ao PPAR γ . Este ligante mostrou da mesma forma bloquear a síntese de citocina infla-
15 matória em linhagens celulares colônicas. Esta última observação sugere uma explicação mecanicista para as ações antiinflamatórias observadas de TZDs em modelos de roedores de colite.

Estudos adicionais examinaram a relação entre macrófagos, citocinas e PPAR γ e agonistas destes (Jiang e outros, *Nature* 1998,
20 **391**(6662):82-6. Ricote e outros, *Nature* 1998, **391**(6662):79-82, Hortelano e outros, *J Immunol.* 2000, **165**(11):6525-31 e Chawla e outros, *Nat Med.* 2001, **7**(1):48-52) sugerem um papel para agonistas de PPAR γ no tratamento de respostas inflamatórias, por exemplo, em doenças autoimunes.

A migração de monócitos e macrófagos desempenha um papel
25 no desenvolvimento de respostas inflamatórias também. Ligantes de PPAR mostraram ter um efeito em uma variedade de quimiocinas. Migração direcionada por proteína-1 quimiotática de monócito (MCP-1) de monócitos é atenuada por ligantes de PPAR γ e PPAR α em uma linhagem celular de leucemia monocítica (Kintscher e outros, *Eur J Pharmacol.* 2000, **401**(3):259-
30 70). Expressão de gene de MCP-1 mostrou ser suprimida por ligante de PPAR γ 15-desóxi-Delta(12,14)PGJ2 (15d-PGJ2) em duas linhagens celulares monocíticas, que da mesma forma mostraram indução de expressão de

gene IL-8 (Zhang e outros, *J Immunol.* 2001, 166(12):7104-11).

Ações antiinflamatórias foram descritas para ligantes de PPAR α que podem ser importantes na manutenção de saúde vascular. Tratamento de macrófagos humanos ativados por citocina com agonistas de PPAR α induziu apoptose das células. Foi relatado que agonistas de PPAR α inibem ativação de células do músculo liso aórticas com respeito a estímulos inflamatórios. (Staels e outros, 1998, *Nature* **393**:790-793.) Em pacientes hiperlipidêmicos, tratamento com fenofibrato diminui as concentrações de plasma da citocina inflamatória interleucina-6.

10 Trilhas antiinflamatórias em células do músculo liso das vias aéreas foram investigadas com respeito a PPAR α e PPAR γ (Patel e outros, 2003, *The Journal of Immunology*, **170**:2663-2669). Este estudo demonstrou um efeito antiinflamatório de um ligante de PPAR γ que pode ser útil no tratamento de COPD e asma insensível ao esteroide.

15 Os efeitos antiinflamatórios de moduladores de PPAR foram da mesma forma estudados com respeito a doenças autoimunes, tais como síndrome do intestino inflamatória crônica, artrite, doença de Crohn e esclerose múltipla e em doenças neuronais tais como doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

20 **(d) Hipertensão:** Hipertensão é um distúrbio complexo do sistema cardiovascular que mostrou estar associado com resistência à insulina. Pacientes com diabetes tipo 2 demonstram um aumento de 1,5 - 2 vezes em hipertensão em comparação com a população geral. Terapia com troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona mostrou diminuir a pressão sanguínea em
25 pacientes diabéticos bem como terapia com troglitazona em indivíduos obesos, resistentes à insulina. Desde que tais reduções na pressão sanguínea mostraram correlacionar-se com diminuições nos níveis de insulina, elas podem ser mediadas por uma melhoria na sensibilidade à insulina. Entretanto, desde que TZDs da mesma forma baixaram a pressão arterial em ratos Sprague Dawley de um clipe de um rim, que não são resistentes à insulina, foi
30 proposto que a ação hipotensiva de agonistas de PPAR γ não fosse manifestada unicamente através de sua capacidade de melhorar a sensibilidade à

insulina. Outros mecanismos que foram invocados para explicar os efeitos anti-hipertensivos de agonistas de PPAR γ incluem sua capacidade de (a) infraregular a expressão de peptídeos que controlam o tônus vascular tal como PAI-I, endotelina e peptídeo C natriurético tipo-c ou (b) alterar as concentrações de cálcio e a sensibilidade de cálcio de células vasculares. (Berger e outros, *supra*).

(e) Câncer: Modulação de PPAR foi da mesma forma correlacionada com tratamento de câncer. (Burstein, e outros; *Breast Cancer Res. Treat.*, 2003, **79**(3):391-7; Alderd, e outros; *Oncogene*, 2003, **22**(22):3412-6).

(f) Controle de Peso: Administração de agonistas de PPAR α podem induzir saciedade, e desse modo são úteis na manutenção ou perda de peso. Tais agonistas de PPAR α podem agir preferencialmente sobre PPAR α ou podem agir da mesma forma em outro PPAR ou podem ser pan-agonistas de PPAR. Desse modo, o efeito de indução de saciedade de agonistas de PPAR α pode ser empregado para perda ou controle de peso.

(g) Doenças autoimunes: Agonistas de PPAR podem fornecer benefícios no tratamento de doenças autoimunes. Agonistas de isoformas de PPAR podem estar envolvidos em tráfego ou atividade de célula T e célula B, a alteração da diferenciação ou função de oligodendrócito, a inibição de atividade de macrófago, a redução de respostas inflamatórias e efeitos neuroprotetores, alguns ou todos dos quais podem ser importantes em uma variedade de doenças autoimunes.

Esclerose múltipla (MS) é uma doença autoimune neurodegenerativa que envolve a desmielinização de axônios e formação de placas. mRNA de PPAR δ mostrou ser expresso fortemente em oligodendrócitos imaturos (Granneman e outros, *J Neurosci Res.* 1998, **51**(5):563-73). Agonistas seletivos de PPAR δ ou pan-agonistas mostraram acelerar a diferenciação de oligodendrócitos, sem efeito na diferenciação observada com um agonista seletivo de PPAR γ . Uma alteração na mielinização de corpo caloso foi observada em camundongos nus de PPAR δ (Peters e outros, *Mol Cell Biol.* 2000, **20**(14):5119-28). Foi da mesma forma mostrado que proteína e mRNA de PPAR δ são expressos ao longo do cérebro em neurônios e oligodendrócitos,

porém não em astrócitos (Woods e outros, *Brain Res.* 2003, **975**(1-2):10-21). Estas observações sugerem que PPAR δ tem um papel na mielinização, onde a modulação de um tal papel pode ser empregada para tratar esclerose múltipla alterando-se a diferenciação de oligodendrócitos, que pode resultar na
5 redução da desmielinização, ou ainda na promoção da remielinação de axônios. Foi da mesma forma mostrado que células B12 semelhantes a oligodendrócito, bem como oligodendrócitos da medula espinhal isolados de rato, são afetadas por agonistas de PPAR γ . Fosfonato de alquil-diidroxiacetona
10 plasmalogênios, que são um componente fundamental de mielina, é aumentada em células B12 tratadas com agonista de PPAR γ , enquanto o número de células maduras em oligodendrócitos da medula espinhal isolados aumenta com o tratamento de agonista de PPAR γ .

O papel de PPAR na regulação de células B e T pode da mesma
15 forma fornecer benefícios terapêuticos em doenças tal como MS. Por exemplo, foi mostrado que agonistas de PPAR γ podem inibir a segregação de IL-2 por células T (Clark e outros, *J Immunol.* 2000, **164**(3):1364-71) ou podem induzir apoptose em células T (Harris e outros, *Eur J Immunol.* 2001, **31**(4):1098-105), sugere um papel importante em respostas imunes mediadas por célula. Um efeito citotóxico e antiproliferativo sobre células B por
20 agonistas de PPAR γ foi da mesma forma observado (Padilla e outros, *Clin Immunol.* 2002, **103**(1):22-33).

Os efeitos antiinflamatórios de moduladores de PPAR, como discutido aqui, podem da mesma forma ser úteis no tratamento de MS, bem
25 como uma variedade de outras doenças autoimunes tais como diabetes melito Tipo-1, psoríase, vitiligo, uveíte, doença de Sjogren, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, polimiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto, doença de enxerto versus hospedeiro crônica, artrite reumatoide e doença de Crohn. Empregando-se o modelo de camundongo, os agonistas de PPAR α genfibrozil e fenofibrato mostraram inibir sinais clínicos de encefalomielite autoimune experimental, sugerindo que agonistas de PPAR α podem ser úteis no tratamento de condições
30

inflamatórias tal como esclerose múltipla (Lovett-Racke e outros, *J Immunol.* 2004, 172(9):5790-8).

Efeitos neuroprotetores que parecem estar associados com PPARs podem ajudar da mesma forma no tratamento de MS. Os efeitos de agonistas de PPAR sobre morte celular neuronal induzida por LPS foram estudados empregando-se coculturas gliais de neurônio corticais. Agonistas de PPAR γ 15d-PGJ2, ciglitazona e troglitazona foram mostradas para prevenir a morte celular induzida por LPS, bem como abolir a liberação de PGE2 e NO e uma redução na expressão de iNOS e COX-2 (Kim e outros, *Brain res. Res.* 2002, **941**(1-2):1-10).

Artrite reumatoide (RA) é uma doença inflamatória autoimune que resulta na destruição de articulações. Além da inflamação crônica e dano à articulação devido em parte a mediadores tais como IL-6 e TNF-alfa, diferenciação de osteoclasto é da mesma forma implicada no dano às articulações. Agonistas de PPAR podem regular estas trilhas, fornecendo benefícios terapêuticos no tratamento da RA. Em estudos empregando agonista de PPAR γ troglitazona em células sinoviais como fibroblasto (FLS) isoladas de pacientes com artrite reumatoide, uma inibição de respostas inflamatórias mediadas por citocina foi observada (Yamasaki e outros, *Clin Exp Immunol.*, 2002, **129**(2):379-84). Agonistas de PPAR γ demonstraram da mesma forma efeitos benéficos em um modelo de rato ou camundongo de RA (Kawaito e outros, *J Clin Invest.* 2000, **106**(2):189-97; Cuzzocrea e outros, *Arthritis Rheum.* 2003, **48**(12):3544-56). Os efeitos do fenofibrato de ligante de PPAR α em fibroblastos sinoviais reumatoides de pacientes com RA da mesma forma mostraram inibição de produção de citocina, bem como também ativação de NF-KappaB e diferenciação de osteoclasto. Fenofibrato foi da mesma forma mostrado para inibir o desenvolvimento da artrite em um modelo de rato (Okamoto e outros, *Clin Exp Rheumatol.* 2005, 23(3):323-30).

Psoríase é uma doença autoimune mediada por célula T, onde a ativação de célula T leva à liberação de citocinas e proliferação resultante de ceratinócitos. Além dos efeitos antiinflamatórios, a diferenciação de cera-

tinócitos pode ser da mesma forma um alvo terapêutico para agonistas de PPAR. Estudos em um modelo de camundongo de PPAR δ nulo sugere empregar o ligante de PPAR δ para seletivamente induzir a diferenciação de ceratinócito e inibir a proliferação celular (Kim e outros, *Cell Death Differ.* 2005). Ligantes de tiazolidinadiona de PPAR γ mostraram inibir a proliferação de ceratinócitos psoriáticos em cultura de órgão e monocamada e quando aplicados topicamente inibem a hiperplasia epidérmica de pele psoriática humana transplantada em camundongos de SCID (Bhagavatula e outros, *J Pharmacol Exp Ther.* 2005, **315**(3) 996-1004).

10 **(h) Doenças neurodegenerativas:** A modulação dos PPARs pode fornecer benefícios no tratamento de doenças neuronais. Por exemplo, os efeitos antiinflamatórios de moduladores de PPAR discutidos aqui foram estudados com respeito às doenças neuronais tal como doença de Alzheimer e doença Parkinson.

15 Além de processos inflamatórios, a doença de Alzheimer é caracterizada por depósitos de peptídeos beta amiloides (Abeta) e emaranhados neurofibrilares. Uma diminuição nos níveis de peptídeo de Abeta em células neuronais e não-neuronais foi observada com expressão induzida de PPAR γ ou por ativação de PPAR γ empregando-se uma tiazolidinadiona (Camacho e outros, *J Neurosci.* 2004, **24**(48):10908-17). Tratamento de camundongos APP7171 com agonista de PPAR γ pioglitazona mostrou vários efeitos benéficos, incluindo redução em microglia ativada e astrócitos reativos no hipocampo córtex, redução em ciclo-oxigenase 2 pró-inflamatória e óxido nítrico sintase induzível, mRNA de β -secretase-1 diminuído e níveis de proteína e uma redução nos níveis de peptídeo de Abeta1-42 solúvel (Heneka e outros, *Brain.* 2005, **128**(Pt 6):1442-53).

25 Regiões de degeneração de neurônios de dopamina na doença de Parkinson foram associadas com níveis aumentados de citocinas inflamatórias (Nagatsu e outros, *J Neural. Transm Suppl.* 2000 (60):277-90). O efeito do agonista de PPAR γ pioglitazona sobre ativação glial e morte celular de célula nervosa dopaminérgica foi estudado em um modelo de camundongo MPTP de doença de Parkinson, em que pioglitazona oralmente administrada

30

resultou na ativação glial reduzida bem como também prevenção de perda celular dopaminérgica (Breidert e outros, *Journal of Neurochemistry*, 2002, **82**: 615).

(i) **Outras indicações:** Moduladores de PPAR γ mostraram inibição de angiogênese coroidal induzida por VEGF bem como repressão de efeitos de neovascularização coroidal, sugerindo potencial para o tratamento de distúrbios retiniais. PPAR δ mostrou ser expresso em sítios de implantação e em células decíduais em ratos, sugerindo um papel na gravidez, tal como para realçar a fertilidade. Estes estudos foram revisados em Kota, e outros, *Pharmacological Research*, 2005, **51**: 85-94.

O controle da dor, neuropática ou inflamatória, é da mesma forma sugerido como um possível alvo para moduladores de PPAR. Burstein, S., *Life Sci.* 2005, **77**(14):1674-84, sugere que PPAR γ fornece uma função de receptor para a atividade alguns canabinoides. Lo Verme e outros, *Mol Pharmacol.* 2005, **67**(1):15-9, identificam PPAR α como um alvo responsável para efeitos de redução de dor e inflamação de palmitoiletanolamida (PEA). PEA seletivamente ativa PPAR α *in vitro* e induz expressão de PPAR α mRNA quando topicamente aplicada aos camundongos. Em modelos de animal de edema de pata induzido por carragenina e edema de orelha induzido por éster de forbol, inflamação em camundongos tipo silvestre é atenuada por PEA, que não tem nenhum efeito em camundongos deficientes de PPAR. Agonistas de PPAR α OEA, GW7647 e Wy 14643 demonstram efeitos similares. Benani e outros, *Neurosci Lett.* 2004, **369**(1):59-63, usa um modelo de inflamação em ratos para avaliar a resposta de PPAR na medula espinhal de rato seguindo injeção de adjuvante de Freund completo na pata traseira. Foi mostrado que PPAR α foi ativado, sugerindo um papel em trilhas de dor.

PPARs são da mesma forma envolvidos em algumas infecções e podem ser direcionados no tratamento de tais infecções. Dharancy e outros relatam que infecção por HCV é referida à expressão alterada e função do receptor nuclear antiinflamatório PPAR α e identificam PPAR α hepático como um mecanismo sujeito à patogênese de infecção por HCV e como um novo alvo terapêutico no tratamento tradicional de lesão de fígado indu-

zida por HCV (Dharancy e outros, *Gastroenterology* 2005, **128**(2):334-42). J Raulin relata que entre outros efeitos, infecção por HIV induz a alteração de lipídios celulares, incluindo desregulamento de PPAR-gama (J. Raulin, *Prog Lipid Res* 2002, **41**(1):27-65). Slomiany e Slomiany relatam que a ativação
5 de PPARgama que leva à impedância de efeito inibidor de lipopolissacarídeo de *Helicobacter pylori* (LPS) na síntese de mucina salivar requer participação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR). Além disso, eles mostraram que a impedância por ciglitazona foi atenuada em um aspecto dependente de concentração por um agonista de PPAR gama. (Slomiany e
10 Slomiany, *Inflammopharmacology* 2004, **12**(2):177-88).

Muto e outros (*Human Molecular genetics* 2002, **11**(15):1731-1742) mostraram que defeitos moleculares observados em embriões de *Pkd1^{-/-}* contribuem para a patogênese de doença de rim policístico dominante autossômica (ADPKD) e que tiazolidindionas têm um efeito compensador
15 sobre a trilha afetada pela perda de policistina-1. Desse modo, trilhas ativadas por tiazolidinadionas podem fornecer novos alvos terapêuticos em ADPKD (Muto e outros, *supra*). Glintborg e outros mostram um aumento nos níveis de hormônio de crescimento em indivíduos com síndrome de ovário policístico tratada com pioglitazona (Glintborg e outros, *J Clin Endocrinol Me-*
20 *tab* 2005, **90**(10):5605-12).

De acordo com a descrição acima, isoformas da família de PPAR de receptores nucleares estão claramente envolvidos no regulamento sistêmico de metabolismo de lipídio e servem como "sensores" para ácidos graxo, metabólitos prostanoides, eicosanoides e moléculas relacionadas. Estes
25 receptores funcionam para regular uma ampla ordem de genes em um modo coordenado. Trilhas bioquímicas importantes que regulam ação de insulina, oxidação de lipídio, síntese de lipídio, diferenciação de adipócito, função de peroxissoma, apoptose celular e inflamação podem ser moduladas através das isoformas de PPAR individuais. Efeitos terapêuticos fortes de agonistas
30 de PPAR α e PPAR γ para influenciar favoravelmente os níveis de lipídio sistêmico, homeostasia de glicose e risco de aterosclerose (no caso de ativação de PPAR α em humanos) foram recentemente descobertos. Agonistas

de PPAR α e PPAR γ são presentemente empregados clinicamente para favoravelmente alterar os níveis de lipídio sistêmico e homeostasia de glicose, respectivamente. Observações recentes feitas empregando-se ligantes de PPARS sugerem que esta isoforma seja da mesma forma um alvo terapêutico importante para dislipidemia e resistência à insulina, também.

Desse modo, agonistas de PPAR, tais como aqueles descritos aqui pelas Fórmulas I, Ia, Ib, Ic e Id, podem ser empregados na profilaxia e/ou tratamento terapêutico de uma variedade de doenças e condições diferentes, tais como distúrbios de peso (por exemplo, obesidade, condição de sobrepeso, bulimia, e anorexia nervosa), distúrbios lipídicos (por exemplo, hiperlipidemia, dislipidemia incluindo dislipidemia diabética associada e hipotalipoproteinemia de dislipidemia mista, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e HDL baixo (lipoproteína de alta densidade)), distúrbios metabólicos (por exemplo, Síndrome Metabólica, diabetes melito Tipo II, diabetes Tipo I, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, complicação diabética incluindo neuropatia, nefropatia, retinopatia, úlcera de pé diabético e cataratas), doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, arteriosclerose, acidente vascular cerebral, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença vascular periférica), doenças inflamatórias (por exemplo, doenças autoimunes tais como vitiligo, uveíte, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, polimiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto, doença de enxerto versus hospedeiro crônica, artrite reumatoide, síndrome de intestino inflamatório, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, e esclerose múltipla, doenças que envolvem inflamação das vias aéreas tal como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica e inflamação em outros órgãos, tais como doença de rim policístico (PKD), síndrome de ovário policístico, pancreatite, nefrite e hepatite), distúrbios de pele (por exemplo, doenças hiperproliferativas epiteliais tais como eczema e psoríase, dermatite, incluindo dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite alérgica e dermatite crônica e cicatrização de ferimento prejudicada), distúrbios

neurodegenerativos (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, lesão na medula espinhal e doença de desmielinização, incluindo encefalite disseminada aguda e síndrome de Guillain-Barre), distúrbios de coagulação (por exemplo, trombose), distúrbios gastrointestinais (por exemplo, infarto do intestino grosso ou delgado), distúrbios genitourinários (por exemplo, insuficiência renal, disfunção erétil, incontinência urinária e bexiga neurogênica), distúrbios oftálmicos (por exemplo, inflamação oftálmica, degeneração macular, e neovascularização patológica), infecções (por exemplo HCV, HIV e *Helicobacter pylori*), dor neuropática ou inflamatória, infertilidade e câncer.

II. Compostos Ativos de PPAR

Como indicado no Sumário e com relação às doenças e condições aplicáveis, vários agonistas de PPAR diferentes foram identificados. Além disso, a presente invenção fornece compostos de agonista de PPAR descritos por Fórmulas I, Ia, Ib, Ic ou Id como fornecidas no Sumário acima.

A atividade dos compostos pode ser avaliada empregando-se métodos conhecidos por aqueles de experiência na técnica, bem como métodos descritos aqui. Ensaios de avaliação podem incluir controles para propósitos de calibre e confirmação de manipulação própria dos componentes do ensaio. Poços em branco que contêm todos os outros reagentes, porém, nenhum composto ativo em PPARs são normalmente incluídos. Como outro exemplo, um inibidor conhecido (ou ativador) de uma enzima para a qual moduladores são buscados pode ser incubado com uma amostra do ensaio, e a diminuição resultante (ou aumento) na atividade de enzima empregada como um comparador ou controle. Será apreciado que moduladores podem da mesma forma ser combinados com os ativadores de enzima ou inibidores para encontrar moduladores que inibem a ativação de enzima ou repressão que é causada de outra maneira pela presença do modulador de enzima conhecido. Similarmente, quando ligantes em um alvo são buscados, ligantes conhecidos do alvo podem estar presentes em poço de ensaio de calibre/controle.

(a) Ensaios de Atividade Enzimáticos

Vários ensaios diferentes podem ser utilizados para avaliar a atividade de moduladores de PPAR e/ou determinar a especificidade de um modulador para um PPAR particular. Além dos ensaios mencionados nos Exemplos abaixo, alguém de experiência ordinária na técnica saberá de outros ensaios que podem ser utilizados e pode modificar um ensaio para uma aplicação particular. Por exemplo, o ensaio pode utilizar formato AlphaScreen (ensaio homogêneo de proximidade luminescente amplificado), por exemplo, sistema AlphaScreening (Packard BioScience). AlphaScreen é geralmente descrito em Seethala e Prabhavati, *Homogenous Assays: AlphaScreen*, Handbook of Drug Screening, Marcel Dekkar Pub. 2001, pp. 106-110. Aplicações da técnica em ensaios de ligação de ligante de receptor de PPAR são descritos, por exemplo, em Xu, e outros, *Nature*, 2002, **415**:813-817.

(b) Avaliação de eficácia de compostos em sistemas de modelo de doença

A utilidade de compostos de Fórmula I para o tratamento de doenças tais como doenças autoimunes e doenças neurológicas pode ser facilmente avaliada empregando-se sistemas modelo conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, eficácia de moduladores de PPAR em modelos da doença de Alzheimer pode ser testada imitando-se o dano inflamatório em tecidos neuronais e medindo-se a recuperação empregando marcadores moleculares e farmacológicos (Heneka, e outros, *J. Neurosci.*, 2000, **20**:6862,6867). Eficácia de moduladores de PPAR em esclerose múltipla foi monitorada empregando-se o modelo aceito de encefalomielite autoimune experimental (EAE) (Storer, e outros, *J. Neuroimmunol.*, 2004, **161**:113-122. Veja da mesma forma: Niino, e outros, *J. Neuroimmunol.*, 2001, **116**:40-48; Diab, e outros *J. Immunol.*, 2002, **168**:2508-2515; Natarajan, e outros, *Genes Immun.*, 2002, **3**:59-70; Feinstein, e outros, *Ann. Neurol.*, 2002, **51**:694-702.)

(c) Isômeros, Pró-fármacos e Metabólitos Ativos

Compostos considerados aqui são descritos com referência a ambas fórmulas genéricas e compostos específicos. Além disso, os compostos da invenção podem existir em várias formas diferentes ou derivados, to-

dos dentro do escopo da presente invenção. Estes incluem, por exemplo, tautômeros, estereoisômeros, misturas racêmicas, regioisômeros, sais, pró-fármacos (por exemplo, ésteres de ácido carboxílico), formas solvatadas, formas de cristal diferentes ou polimorfos e metabólitos ativos.

5 **(d) Tautômeros, Estereoisômeros, Regioisômeros e Formas Solvatadas**

É compreendido que alguns compostos podem exibir tautomerismo. Em tais casos, as fórmulas fornecidas aqui descrevem expressamente apenas uma das formas tautômicas possíveis. Deve ser, portanto, entendido que as fórmulas fornecidas aqui são destinadas a representar qualquer forma tautômica dos compostos descritos e não devem ser limitados simplesmente à forma tautomérica específica descrita pelos desenhos das fórmulas.

Igualmente, alguns compostos de acordo com a presente invenção podem existir como estereoisômeros, isto é, tendo a mesma conectividade atômica de átomos covalentemente ligados que ainda diferem-se na orientação espacial dos átomos. Por exemplo, compostos podem ser estereoisômeros óticos, que contêm um ou mais centros quirais, e portanto, podem existir em duas ou mais formas estereoisoméricas (por exemplo, enantiômeros ou diastereômeros). Desse modo, tais compostos podem estar presentes como estereoisômeros únicos (isto é, essencialmente livres de outros estereoisômeros), racematos e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros. Como outro exemplo, estereoisômeros incluem isômeros geométricos, tal como orientação *cis* ou *trans* de substituintes em carbonos adjacentes de uma ligação dupla. Todos tais únicos estereoisômeros, racematos e misturas destes são destinados a estar dentro do escopo da presente invenção. A menos que especificado ao contrário, todas as tais formas estereoisoméricas estão incluídas dentro das fórmulas fornecidas aqui.

Em algumas modalidades, um composto quiral da presente invenção está em uma forma que contém pelo menos 80% de um único isômero (60% de excesso enantiomérico ("e.e.") ou excesso diastereomérico ("d.e.")) ou pelo menos 85% (70% de e.e. ou d.e.), 90% (80% de e.e. ou

d.e.), 95% (90% de e.e. ou d.e.), 97,5% (95% de e.e. ou d.e.) ou 99% (98% de e.e. ou d.e.). Como geralmente entendido por aqueles versados na técnica, um composto opticamente puro que tem um centro quiral é aquele que consiste essencialmente em um dos dois possíveis enantiômeros (isto é, é enantiomericamente puro) e um composto opticamente puro que tem mais que um centro quiral é aquele que é tanto diastereomericamente puro quanto enantiomericamente puro. Em algumas modalidades, o composto está presente em forma opticamente pura.

Para compostos nos quais a síntese envolve a adição de um único grupo em uma ligação dupla, particularmente uma ligação dupla de carbono-carbono, a adição pode ocorrer em qualquer um dos átomos ligados por ligação dupla. Para tais compostos, a presente invenção inclui ambos tais regioisômeros.

Adicionalmente, as fórmulas estão destinadas a proteger as formas solvatadas bem como as não-solvatadas das estruturas identificadas. Por exemplo, as estruturas indicadas incluem formas hidratadas e não-hidratadas. Outros exemplos de solvatos incluem as estruturas em combinação com um solvente adequado, tal como isopropanol, etanol, metanol, DM-SO, acetato de etila, ácido acético ou etanolamina.

20 **(e) Pró-fármacos e Metabólitos**

Além das fórmulas presentes e compostos descritos aqui, a invenção inclui também pró-fármacos (geralmente, pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis), derivados metabólicos ativos (metabólitos ativos) e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

25 Pró-fármacos são compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis destes que, quando metabolizados sob condições fisiológicas ou quando convertidos por solvólise, produzem o composto ativo desejado. Pró-fármacos incluem, sem limitação, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureídeos, solvatos ou hidratos do composto ativo. Tipicamente, o pró-fármaco é inativo ou menos ativo que o composto ativo, porém pode fornecer uma ou mais propriedades metabólicas, administração e/ou manuseio vantajosas. Por exemplo, alguns pró-fármacos são ésteres do composto ativo; durante

metabólise, o grupo de éster é clivado para produzir o fármaco ativo. Da mesma forma, alguns pró-fármacos são enzimaticamente ativados para produzir o composto ativo ou um composto que, na reação química adicional, produz o composto ativo. Neste contexto, um exemplo comum é um éster de alquila de um ácido carboxílico.

5 Como descrito em *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), pró-fármacos podem ser conceitualmente divididos em duas categorias não exclusivas, pró-fármacos bioprecursores e pró-fármacos veículos. Geralmente, pró-fármacos bioprecursores são compostos que são inativos ou têm baixa atividade comparada ao composto de droga ativo correspondente que contém um ou mais grupos protetores e são convertidos a uma forma ativa por metabolismo ou solvólise. Igualmente a forma de droga ativa e quaisquer produtos metabólicos liberados deveriam ter toxicidade aceitavelmente baixa. Tipicamente, a formação de composto de fármaco ativo envolve um processo ou reação metabólica que é aquela dos tipos seguintes:

10 Reações oxidativas: Reações oxidativas são exemplificadas sem limitação às reações tal como oxidação de álcool, carbonila e funcionalidades ácidas, hidroxilação de carbonos alifáticos, hidroxilação de átomos de carbono alicíclicos, oxidação de átomos de carbono aromáticos, oxidação de ligações duplas de carbono-carbono, oxidação de grupos funcionais contendo nitrogênio, oxidação de silício, fósforo, arsênio e enxofre, N-desalquilação oxidativa, desalquilação de O e S oxidativa, desaminação oxidativa, bem como outras reações oxidativas.

25 Reações redutivas: Reações redutivas são exemplificadas sem limitação às reações tal como redução de funcionalidades de carbonila, redução de funcionalidades de álcool e ligações duplas de carbono-carbono, redução de grupos funcionais contendo nitrogênio e outras reações de redução.

30 Reações sem mudança no estado de oxidação: Reações sem mudança no estado de oxidação são exemplificadas sem limitação às reações tal como hidrólise de ésteres e éteres, clivagem hidrolítica de ligações

simples de carbono-nitrogênio, clivagem hidrolítica de heterociclos não-aromáticos, hidratação e desidratação em ligações múltiplas, ligações atômicas novas que resultam das reações de desidratação, desalogenação hidrolítica, remoção de molécula de haleto de hidrogênio, e outras tais reações.

5 Pró-fármacos de veículo são compostos de fármaco que contêm uma porção de transporte, por exemplo, que melhora a liberação localizada e/ou captação a um(ns) sítio(s) de ação. Desejavelmente para um tal pró-fármaco de veículo, a ligação entre a porção de pró-fármaco e a porção de transporte é uma ligação covalente, o pró-fármaco é inativo ou menos ativo
10 que o composto de pró-fármaco, o pró-fármaco e qualquer porção de transporte de liberação são aceitavelmente não-tóxicos. Para pró-fármacos onde a porção de transporte é pretendida realçar a captação, tipicamente a liberação da porção de transporte deveria ser rápida. Em outros casos, é desejável utilizar uma porção que forneça liberação lenta, por exemplo, certos po-
15 límeros ou outras porções, tais como ciclodextrinas. (Veja, por exemplo, Cheng e outros, Publ. de Patente U.S. Nº 20040077595, Ped. No. 10/656,838, incorporados aqui por referência.) Tais pró-fármacos de veículo são frequentemente vantajosos para fármacos oralmente administrados. Pró-fármacos de veículo podem, por exemplo, ser empregados para melho-
20 rar uma ou mais das propriedades seguintes: lipofilicidade aumentada, duração aumentada de efeitos farmacológicos, especificidade de sítio aumentada, toxicidade diminuída e reações adversas e/ou melhoria na formulação de droga (por exemplo, estabilidade, solubilidade em água, supressão de uma propriedade organoléptica ou fisicoquímica indesejável). Por exemplo, lipofili-
25 cidade pode ser aumentada por esterificação de grupos hidroxila com ácidos carboxílicos lipofílicos ou de grupos de ácido carboxílico com álcoois, por exemplo, álcoois alifáticos. Wermut, supra.

Pró-fármacos podem proceder de forma de pró-fármaco para forma ativa em uma única etapa ou pode ter uma ou mais formas intermediárias que podem por si próprias ter atividade ou podem ser inativas.
30

Metabólitos, por exemplo, metabólitos ativos, sobreposições com pró-fármacos como descrito acima, por exemplo, pró-fármacos de bioprecur-

sor. Desse modo, tais metabólitos são compostos farmacologicamente ativos ou compostos que também metabolizam-se em compostos farmacologicamente ativos que são derivados que resultam de processos metabólicos no corpo de um indivíduo. Destes, metabólitos ativos são tais compostos derivados farmacologicamente ativos. Para pró-fármacos, o composto de pró-fármaco é geralmente inativo ou de atividade mais baixa que o produto metabólico. Para metabólitos ativos, o composto de origem pode ser um composto ativo ou pode ser um pró-fármaco inativo. Metabólitos de um composto podem ser identificados empregando-se técnicas rotineiras conhecidas na técnica, e suas atividades determinadas empregando-se testes tais como aqueles descritos aqui. Por exemplo, em alguns compostos, um ou mais grupos alcóxi pode(m) ser metabolizado(s) em grupos hidroxila ao mesmo tempo que mantendo atividade farmacológica e/ou grupos carboxila podem ser esterificadas, por exemplo, glucuronidação. Em alguns casos, pode haver mais de um metabólito, onde um(ns) metabólito(s) intermediário é(são) também metabolizado(s) para fornecer um metabólito ativo. Por exemplo, em alguns casos, um composto derivado que resulta da glucuronidação metabólica pode ser inativo ou de baixa atividade e pode ser também metabolizado para fornecer um metabólito ativo.

Pró-fármacos e metabólitos ativo podem ser identificados empregando-se técnicas rotineiras conhecidas na técnica. Veja, por exemplo, Bertolini e outros, 1997, *J. Med. Chem.*, **40**:2011-2016; Shan e outros, 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, **34**:220-230; Wermut, supra.

(f) Sais farmacologicamente aceitáveis

Compostos podem ser formulados como ou ser na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. Formas de sais farmacologicamente aceitáveis considerados incluem, sem limitação, mono, bis, tris, tetrakis e assim por diante. Sais farmacologicamente aceitáveis são não-tóxicos nas quantidades e concentrações às quais eles são administrados. A preparação de tais sais pode facilitar o uso farmacológico alterando-se as características físicas de um composto sem impedi-lo de mostrar seu efeito fisiológico. Alterações ú-

teis em propriedades físicas incluem redução do ponto de fusão para facilitar a administração transmucosal e aumento da solubilidade para facilitar a administração de concentrações mais altas do fármaco. Um composto da invenção pode possuir um grupo funcional suficientemente ácido, um suficientemente básico ou ambos, e conseqüentemente reagir com quaisquer de várias bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmacologicamente aceitável.

Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácidos tais como aqueles contendo sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, cloreto, brometo, iodeto, cloridrato, fumarato, maleato, fosfato, mono-hidrogenofosfato, diidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartarato, sulfonato, metanossulfonato, propanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, xilenossulfonatos, ciclo-hexilsulfamato, quinato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, dioato de butino-1,4, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, gama-hidroxibutirato, glicolato e mandelato. Sais farmacologicamente aceitáveis que podem ser obtidos de ácidos tais como ácido clorídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfâmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenesulfônico, ácido ciclohexilsulfâmico, ácido fumárico e ácido quínico.

Sais farmacologicamente aceitáveis incluem da mesma forma sais de adição básicos tais como aqueles contendo benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, t-butilamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, amônio, alquilamina e zinco, quando grupos funcionais ácidos, tal como ácido carboxílico ou fenol estão presentes. Por exemplo, veja *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457,

1995. Tais sais podem ser preparados empregando-se as bases correspondentes apropriadas.

Sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados por técnicas padrões. Por exemplo, a forma de base livre de um composto pode ser dissolvida em um solvente adequado, tal como uma solução aquosa ou álcool aquosa contendo o ácido apropriado e em seguida isolada evaporando-se a solução. Em outro exemplo, um sal pode ser preparado reagindo-se a base livre e ácido em um solvente orgânico.

Desse modo, por exemplo, se o composto particular é uma base, o sal farmacologicamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido de piranosidila, tal como ácido glucurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi, tal como ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, tal como ácido benzoico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico ou ácido etanossulfônico, ou similares.

Similarmente, se o composto particular é um ácido, o sal farmacologicamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado, por exemplo, tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino-terroso ou similar. Exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como L- glicina, L-lisina e L-arginina, amônia, aminas primárias, secundárias e terciárias e aminas cíclicas, tais como hidroxietilpiperidina, piperidina, morfolina ou piperazina e sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos diferentes podem estar presentes como um complexo. Exemplos de complexos incluem complexo de 8-cloroteofilina (análogo a, por exemplo, complexo de 8-cloroteofilina de dimenidrinato: difenidramina (1:1); Dramamine) e vários
5 complexos de inclusão de ciclodextrina.

A menos que especificado ao contrário, especificação de um composto aqui inclui sais farmacologicamente aceitáveis de tal composto.

(g) Formas polimórficas

No caso de agentes que são sólidos, é compreendido por aqueles versados na técnica que os compostos e sais podem existir em formas polimórficas ou de cristal diferentes, todas das quais estão destinadas a estar dentro do escopo da presente invenção e fórmulas especificadas.
10

III. Administração

Os métodos e compostos tipicamente serão empregados na terapia para indivíduos humanos. Entretanto, eles podem da mesma forma ser empregados para tratar indicações similares ou idênticas em outros indivíduos animais. Neste contexto, os termos, "indivíduo", "indivíduo animal" e similares referem-se aos vertebrados humanos e não-humanos, por exemplo, mamíferos tais como primatas não-humanos, animais de esportes e comerciais, por exemplo, bovinos, equinos, porcos, ovinos, roedores e de
15 20 estimação, por exemplo, caninos e felinos.

Formas de dosagem adequadas, em parte, dependem do uso ou da via de administração, por exemplo, oral, transdérmica, transmucosa, inalante ou por injeção (parenteral). Tais formas de dosagem deveriam permitir o composto alcançar células-alvo. Outros fatores são bem-conhecidos na técnica e incluem considerações tal como toxicidade e formas de dosagem que retardam o composto ou composição de mostrar seus efeitos. Técnicas e formulações geralmente podem ser encontradas em Remington: *The Science e Practice of Pharmacy*, 21ª edição, Lippincott, Williams e Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (por meio deste incorporado por referência aqui).
25 30

Compostos da presente invenção (isto é, Fórmula I, incluindo Fórmulas Ia-Im e todas as submodalidades descritas aqui) podem ser formu-

lados como sais farmacêuticamente aceitáveis.

5 Veículos ou excipientes podem ser empregados para produzir composições. Os veículos ou excipientes podem ser escolhidos para facilitar a administração do composto. Exemplos de veículos incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares tal como lactose, glicose ou sacaro-
se ou tipos de amido, derivados de celulose, gelatina, óleos vegetais, polieti-
leno glicóis e solventes fisiologicamente compatíveis. Exemplos de solventes
fisiologicamente compatíveis incluem soluções estéreis de água para injeção
(WFI), solução salina e dextrose.

10 Os compostos podem ser administrados por vias diferentes in-
cluindo intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, oral, trans-
mucosal, retal, transdérmica ou inalante. Em algumas modalidades, adminis-
tração oral é preferida. Para administração oral, por exemplo, os compostos
podem ser formulados em formas de dosagem oral convencionais tais como
15 cápsulas, comprimidos e preparações líquidas tais como xaropes, elixires e
gotas concentradas.

Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas, por
exemplo, combinando-se os compostos ativos com excipientes sólidos, op-
cionalmente moendo-se uma mistura resultante e processando-se a mistura
20 de grânulos, depois de adicionar auxiliares adequados, se desejado, para
obter comprimidos ou núcleos de drágeas. Excipientes adequados são, em
particular, cargas tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol
ou sorbitol; preparações de celulose, por exemplo, amido de milho, amido de
trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celu-
25 lose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose sódica (CMC), e/ou
polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Se desejado, agentes desintegrantes
podem ser adicionados, tal como polivinilpirrolidona reticulada, ágar ou ácido
algínico ou um sal deste tal como alginato de sódio.

30 Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequa-
dos. Para este propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser em-
pregadas, que podem opcionalmente conter, por exemplo, goma arábica,
talco, poli-vinilpirrolidona, gel carbopol, polietileno glicol (PEG) e/ou dióxido

de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente. Matérias corante ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de drágea para identificação ou para caracterizar combinações diferentes de doses de composto ativo.

5 Preparações farmacêuticas que podem ser empregadas oralmente incluem cápsulas de liberação controlada feitas de gelatina ("cápsulas de gel"), bem como cápsulas macias, seladas feitas de gelatina e um plastificador, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de liberação controlada podem conter os ingredientes ativos na mistura com carga tal como lactose,
10 aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tal como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos (PEGs). Além destes, estabilizadores podem ser adicionados.

15 Alternativamente, injeção (administração parenteral) pode ser empregada, por exemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, e/ou subcutânea. Para injeção, são formulados os compostos da invenção em soluções líquidas estéreis, preferivelmente em soluções ou tampões fisiologicamente compatíveis, tal como solução salina, solução de Hank ou solução de Ringer. Além disso, os compostos podem ser formulados em forma
20 sólida e redissolvidos ou suspensos imediatamente antes do uso. Formas liofilizadas também podem ser produzidas.

 A administração pode ser da mesma forma por meios transmucosal, tópicos, transdérmicos ou inalantes. Para administração transmucosal,
25 tópica ou transdérmica, penetrantes apropriados à barreira a ser penetrada são empregados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, sais biliares e derivados de ácido fusídico. Além disso, detergentes podem ser empregados para facilitar a permeação. Administração transmucosal, por
30 exemplo, pode ser através de sprays nasais ou supositórios (retal ou vaginal).

 As composições tópicas desta invenção são formuladas preferi-

velmente como óleos, cremes, loções, unguentos e similares por escolha de veículos apropriados conhecidos na técnica. Veículos adequados incluem óleos minerais ou vegetais, petrolato branco (parafina macia branca), óleos ou gorduras de cadeia ramificada, gorduras animais e álcool de peso molecular alto (maior que C_{12}). Os veículos preferidos são aqueles em que o ingrediente ativo é solúvel. Emulsificadores, estabilizadores, umectantes e antioxidantes podem da mesma forma ser incluídos bem como agentes que dão cor ou fragrância, se desejado. Cremes para aplicação tópica são preferivelmente formulados de uma mistura de óleo mineral, cera de abelha auto-emulsificante e água em que o ingrediente ativo, dissolvido em um solvente de quantidade pequena (por exemplo, um óleo), é misturado. Adicionalmente, a administração por meios transdérmicos pode compreender um emplastro transdérmico ou curativo tal como uma bandagem impregnada com um ingrediente ativo e opcionalmente um ou mais veículos ou diluentes conhecidos na técnica. A ser administrada na forma de um sistema de liberação transdérmico, a administração de dosagem, claro, será contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

Para inalantes, compostos da invenção podem ser formulados como pó seco ou uma solução adequada, suspensão ou aerossol. Pós e soluções podem ser formulados com aditivos adequados conhecidos na técnica. Por exemplo, pós podem incluir uma base em pó adequada tal como lactose ou goma e soluções podem compreender propileno glicol, água estéril, etanol, cloreto de sódio e outros aditivos, tal como ácido, álcalis e sais de tampão. Tais soluções ou suspensões podem ser administradas inalando-se por meio de spray, bomba, atomizador ou nebulizador e similares. Os compostos da invenção podem da mesma forma ser empregados em composto com outras terapias inaladas, por exemplo, corticosteroides tais como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetona de triancinolona, budesonida e furoato de mometasona; beta agonistas tais como albuterol, salmeterol e formoterol; agentes anticolinérgicos tais como brometo de ipratrópio ou tiotrópio; vasodilatadores tais como treprostinal e iloprost; enzimas tal como DNAase; proteínas terapêuticas; anticorpos de imunoglo-

bulina; um oligonucleotídeo, tal como DNA ou RNA de filamento único ou duplo, siRNA; antibióticos tal como tobramicina; antagonistas de receptor muscarínico; antagonistas de leucotrieno; antagonistas de citocina; inibidores de protease; cromolina sódica; nedocril sódico; e cromoglicato sódico.

5 As quantidades de vários compostos a ser administrados podem ser determinadas por procedimentos-padrão levando em conta os fatores tais como a EC_{50} do composto, a meia-vida biológica do composto, a idade, tamanho e peso do indivíduo e o distúrbio associado com o indivíduo. A importância destes e outros fatores é bem-conhecida por aqueles de experiên-
10 cia ordinária na técnica. Geralmente, uma dose será entre aproximadamente 0,01 e 50 mg/kg, preferivelmente 0,1 e 20 mg/kg do indivíduo a ser tratado. Doses múltiplas podem ser empregadas.

 Os compostos da invenção podem da mesma forma ser empregados em composto com outras terapias para tratar a mesma doença. Tal
15 uso de combinação inclui administração dos compostos e um ou mais outros terapêuticos em tempos diferentes ou coadministração do composto e uma ou mais outras terapias. Em algumas modalidades, dosagem pode ser modificada para um ou mais dos compostos da invenção ou outros terapêuticos empregados em combinação, por exemplo, redução na quantidade dosada
20 relativa a um composto ou terapia empregada sozinha, por métodos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica.

 É compreendido que o uso em combinação inclui uso com outras terapias, fármacos, procedimentos médicos etc., onde a outra terapia ou procedimento pode ser administrado em tempos diferentes (por exemplo,
25 dentro de um curto tempo, tal como dentro de horas (por exemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas) ou dentro de um tempo mais longo (por exemplo, 1-2 dias, 2-4 dias, 4-7 dias, 1-4 semanas)) do que um composto da presente invenção, ou no mesmo tempo como um composto da invenção. Uso em combinação da mesma forma inclui uso com uma terapia ou procedimento médico que é
30 administrado uma vez ou infreqüentemente, tal como cirurgia, junto com um composto da invenção administrado dentro de pouco tempo ou tempo mais longo antes ou depois da outra terapia ou procedimento. Em algumas moda-

lidades, a presente invenção fornece a liberação de compostos da invenção e um ou mais outros terapêuticos de fármaco por uma via diferente de administração ou pela mesma via de administração. O uso em composto para qualquer via de administração inclui liberação de compostos da invenção e um ou mais outros terapêuticos de fármaco liberado pela mesma via de administração junta em qualquer formulação, incluindo formulações onde os dois compostos são ligados quimicamente de um tal modo que eles mantêm sua atividade terapêutica quando administrados. Em um aspecto, a outra terapia de fármaco pode ser coadministrada com um ou mais compostos da invenção. Uso em composto por coadministração inclui administração de coformulações ou formulações de compostos quimicamente unidos, ou administração de dois ou mais compostos em formulações separadas dentro de pouco tempo uma da outra (por exemplo, dentro de uma hora, 2 horas, 3 horas, até 24 horas), administradas pelas mesmas ou diferentes vias. Co-administração de formulações separadas inclui a coadministração por liberação por meio de um dispositivo, por exemplo, o mesmo dispositivo inalante, a mesma seringa, etc. ou administração de dispositivos separados em pouco tempo uma da outra. Coformulações de compostos da invenção e uma ou mais terapias de fármaco adicionais liberadas pela mesma via incluem preparação dos materiais juntos tal que eles podem ser administrados por um dispositivo, incluindo os compostos separados combinados em uma formulação ou compostos que são modificados tal que eles são quimicamente unidos, todavia ainda mantêm sua atividade biológica. Tais compostos quimicamente unidos podem ter uma ligação que é mantida substancialmente *in vivo*, ou a ligação pode romper *in vivo*, separando os dois componentes ativos.

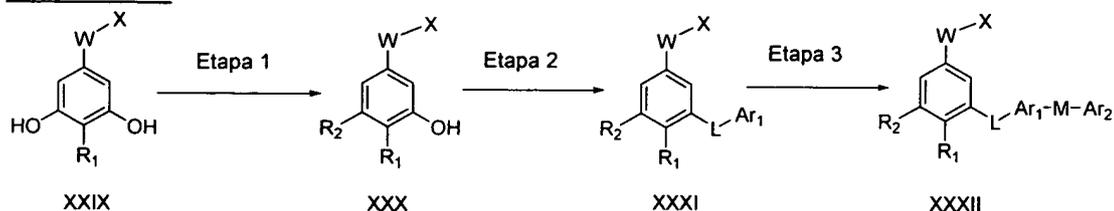
EXEMPLOS

Exemplos referidos à presente invenção são descritos abaixo. Na maioria dos casos, técnicas alternativas podem ser empregadas. Os exemplos estão destinados a ser ilustrativos e não são limitantes ou restritivos ao escopo da invenção.

Exemplo 1 Síntese geral de compostos da Fórmula I.

Síntese de compostos da Fórmula I onde R^3 é - Ar_1-M-Ar_2 pode ser obtida em três etapas como descrito no Esquema 1.

Esquema 1



Etapa 1: Preparação do composto XXX

5 Intermediário XXX pode ser preparado a partir do composto XXIX por meio de uma reação de alquilação com um haleto de alquila com uma base tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como 2-butanona ou por meio de uma reação de Mitsunobu com um grupo hidroxila com trifetilfosfina com um reagente de ativação tal como DEAD (dietilazodicarboxilato) em um solvente inerte tal como THF.

Etapa 2: Preparação do composto XXXI

15 Intermediário XXXI pode ser preparado por meio de uma conversão do grupo hidroxila do intermediário XXX para um grupo mais lábil tal como triflato através da reação com anidrido trifílico ou cloreto de tosil sulfonila em um solvente inerte tal como piridina, permitindo um grupo nucleofílico de $L-Ar_1$ deslocar o grupo lábil. Uma abordagem alternativa é empregar o grupo hidroxila do intermediário XXX em uma reação de alquilação com um haleto de alquila com uma base tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como 2-butanona ou por meio de uma reação de Mitsunobu com um hidroxialcano com trifetilfosfina com um reagente de ativação tal como DEAD em um solvente inerte tal como THF. Similarmente, intermediário XXXI pode ser preparado com o grupo hidroxila do intermediário XXX sofrendo uma reação de Ullman com um ligante tal como N,N-dimetilglicina com um catalisador tal como iodeto cuproso em um solvente inerte tal como

20

25 1,4-dioxano. L neste esquema é preferivelmente -O- ou -S(O)₂-.

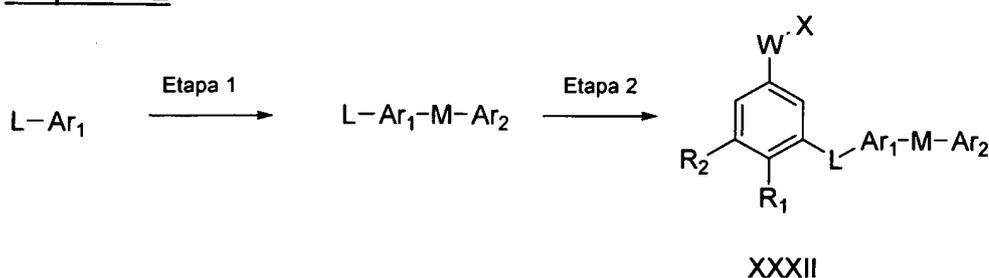
Etapa 3: Preparação do composto XXXII

O composto XXXII pode ser preparado através de um acoplamento de Suzuki do intermediário XXXI com um ácido borônico com um ca-

talisador de paládio para gerar um composto de biarila ou uma reação de SN_2Ar para deslocar um grupo funcional lábil tal como fluoreto. Outros meios para introduzir Ar_2 podem ser obtidos através de deslocamento assistido por metal de um grupo lábil por amino ou álcool.

- 5 Alternativamente, o fragmento/substituinte podem ser reunidos antes de acoplarem-se ao núcleo de éster de metila de ácido fenil acético, como esboçado no Esquema 2.

Esquema 2



10 Etapa 1: Preparação do composto $L-Ar_1-M-Ar_2$

O composto $L-Ar_1-M-Ar_2$ pode ser preparado a partir de $L-Ar_1$ através de um acoplamento de Suzuki com um ácido borônico com um catalisador de paládio para gerar um composto de biarila ou uma reação de SN_2Ar para deslocar um grupo funcional lábil tal como fluoreto. Outros meios para introduzir Ar_2 podem ser obtidos através de deslocamento assistido por metal de um grupo lábil por amino ou álcool.

15 para introduzir Ar_2 podem ser obtidos através de deslocamento assistido por metal de um grupo lábil por amino ou álcool.

Etapa 2: Preparação do composto XXXII

O composto XXXII pode ser preparado por meio de conversão do grupo hidroxila do intermediário XXX preparado como no Esquema 1 para um grupo mais lábil tal como triflato através de reação com anidrido trifílico ou cloreto de tosil sulfonila em um solvente inerte tal como piridina, permitindo um grupo nucleofílico de $L-Ar_1-M-Ar_2$ deslocar o grupo lábil. Uma abordagem alternativa é empregar o grupo hidroxila do intermediário XXX em uma reação de alquilação com um haleto de alquila com uma base tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como 2-butanona ou por meio de uma reação de Mitsunobu com um hidroxicano com trifetilfosfina com um reagente de ativação tal como DEAD em um solvente inerte tal como THF. Similarmente, o composto XXXII pode ser preparado com o grupo hi-

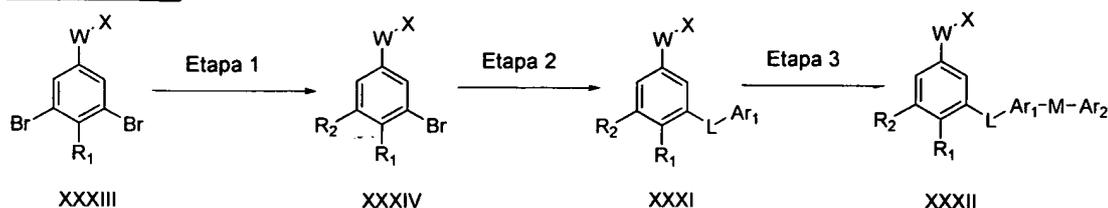
20

25

droxila do intermediário XXX sofrendo uma reação de Ullman com um ligante tal como N,N-dimetilglicina com um catalisador tal como iodeto cuproso em um solvente inerte tal como 1,4-dioxano.

- 5 Uma via alternada proposta ao composto XXXII (Fórmula I onde R^3 é $-Ar_1-M-Ar_2$) é ilustrada no Esquema 3. Compostos XXXII podem ser preparados a partir de material de partida XXXIII em três etapas.

Esquema 3:



Etapa 1: Preparação do composto XXXIV

- 10 Intermediário XXXIV pode ser preparado por meio de deslocamento do brometo (ou iodeto) do intermediário XXXIII com um grupo hidroxila ou tiol com um catalisador tal como paládio ou cobre em um solvente inerte tal como DMF ou DMSO.

Etapa 2: Preparação do composto XXXI

- 15 Intermediário XXXI pode ser preparado através de deslocamento do brometo (ou iodeto) do intermediário XXXIV com um grupo hidroxila ou tiol com um catalisador tal como paládio ou cobre em um solvente inerte tal como DMF ou DMSO.

Etapa 3: Preparação do intermediário XXXII

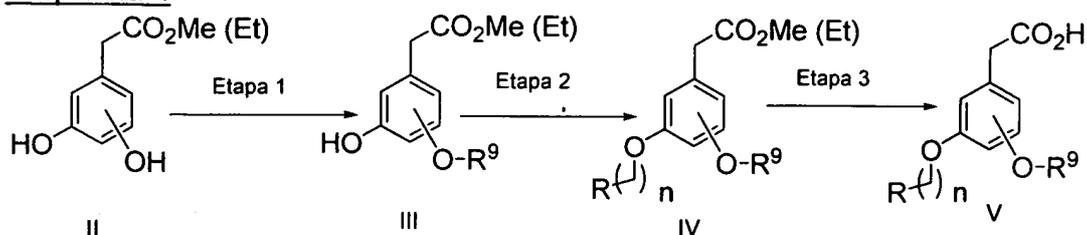
- 20 Intermediário XXXII pode ser preparado através de um acoplamento de Suzuki do intermediário XXXI com um ácido borônico com um catalisador de paládio para gerar um composto de biarila ou uma reação de SN_2Ar para deslocar um grupo funcional lábil tal como fluoreto. Outros meios para introduzir Ar_2 podem ser obtidos através de deslocamento assistido por metal de um grupo lábil por amino ou álcool.
- 25

Alternativamente, o fragmento/substituinte podem ser reunidos antes de acoplarem-se ao núcleo de éster de metila de ácido fenil acético, como esboçado no Esquema 2 acima.

Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-CH_2-$, X é $-COOH$,

um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e outro é H e $L = -O-$ pode ser gerado em três etapas sintéticas do éster de ácido diidroxifenil acético II como ilustrado no Esquema 4, onde n, R são consistentes com a definição de R^3 para Fórmula I.

5 **Esquema 4**



Etapa 1: Preparação do composto III

A partir do II, o composto III pode ser preparado através da reação com um haleto de alquila tal como iodoetano, com uma base não-nucleofílica tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como N,N -dimetilformamida (DMF) com aquecimento.

10

Etapa 2: Preparação do composto IV

O composto IV pode ser preparado através de outra base de alquilação similar a etapa 1, ou através das condições de reação de Mitsunobu com trifenilfosfina com um reagente tal como azodicarboxilato de diisopropila em um solvente inerte tal como tetra-hidrofurano em temperatura ambiente.

15

Etapa 3: Preparação do composto V

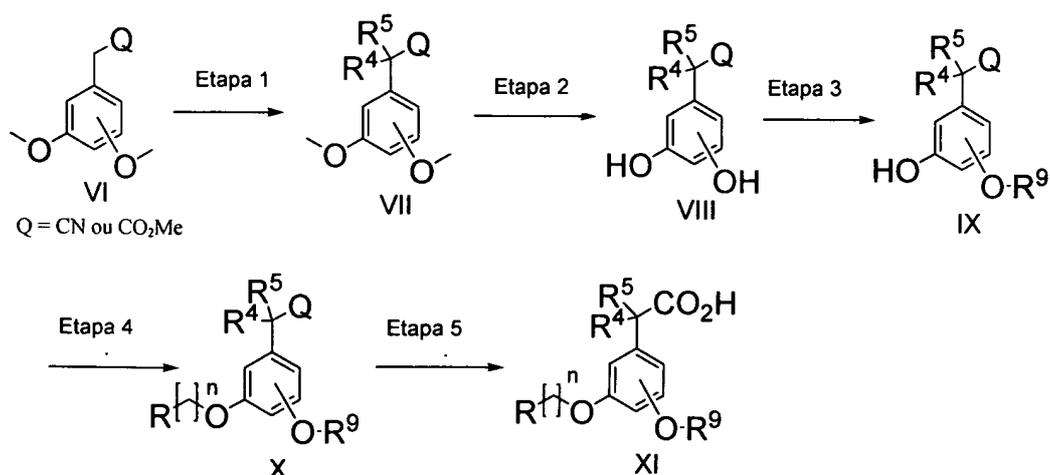
O composto V pode ser preparado através de desproteção do éster de alquila através de condições-padrão de saponificação com uma relação de 1 : 1 de um solvente orgânico inerte, tal como THF e solução de hidróxido aquosa (por exemplo, LiOH, NaOH, ou KOH, 1M) em condição ambiente.

20

Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-CR^4R^5-$, X é $-COOH$, um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e outro do é H e $L = -O-$ é apresentado no Esquema 5. A trilha sintética para gerar compostos ao longo desta série envolve um processo de cinco etapas, onde n e R são consistentes com a definição de R^3 para Fórmula I.

25

Esquema 5



Etapa 1: Preparação do composto VII

O composto VII pode ser preparado através de desprotonação através de uso de uma base (tal como hidreto sódico ou hidróxido de sódio) e alquilação subsequente com haleto de alquila (ou 1,4-dibromobutano para de um anel de ciclopentila) em um solvente inerte tal como DMF ou dimetil-sulfóxido (DMSO).

Etapa 2: Preparação do composto VIII

O composto VIII é preparado por desmetilação com um ácido, tal como tribrometo de boro a 0°C.

Etapa 3: Preparação do composto IX

O composto IX pode ser preparado através da reação com um haleto de alquila tal como iodoetano com uma base não-nucleofílica tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como DMF com aquecimento.

Etapa 4: Preparação do composto X

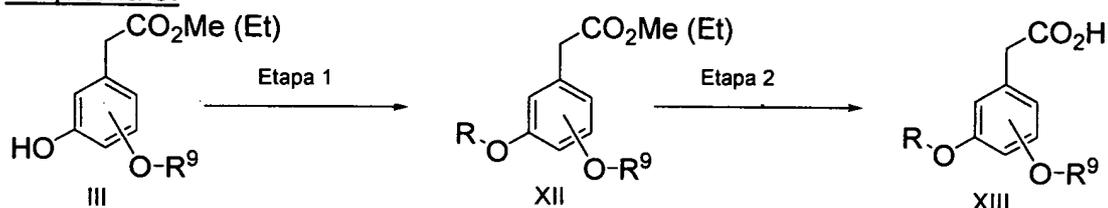
O composto X pode ser preparado através de outra base de alquilação similar à etapa 1, ou através das condições de reação de Mitsunobu com trifetilfosfina com reagentes tais como azodicarboxilato de di-isopropila em um solvente inerte tal como THF em temperatura ambiente.

Etapa 5: Preparação do composto XI

O composto XI pode ser preparado por desproteção dos ésteres de alquila através de condições-padrão de saponificação com uma relação de 1:1 de um solvente orgânico inerte, tal como THF e solução de hidróxido aquosa (por exemplo, LiOH, NaOH, ou KOH, 1M) em condição ambiente.

Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-\text{CH}_2-$, X é $-\text{COOH}$, um dentre R^1 e R^2 é $-\text{OR}^9$ e o outro é H, L = $-\text{O}-$ e R^3 é opcionalmente arila substituída ou opcionalmente heteroarila substituída é apresentada no Esquema 6. A trilha sintética para gerar compostos ao longo destas séries envolve um processo de duas etapas, onde R é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

Esquema 6:



Etapa 1: Preparação do composto XII

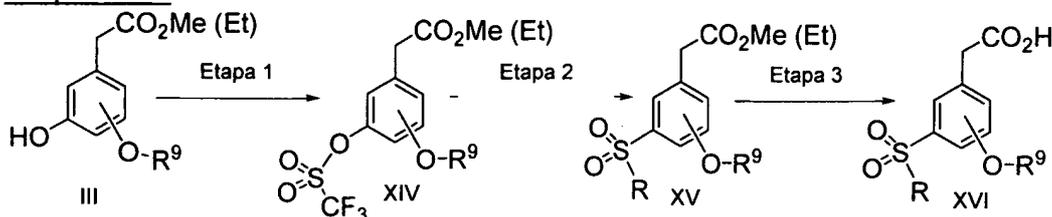
O composto XII é preparado através de condições de acoplamento de Ullman de um fenol (III como preparado no Esquema 4, Etapa 1) com um anel aromático halogenado tal como iodobenzeno com um catalisador tal como iodeto cuproso sob condições básicas em um solvente inerte tal como dioxano.

Etapa 2: Preparação do composto XIII

O composto XIII pode ser preparado por desproteção dos ésteres de alquila XII através de condições-padrão de saponificação com uma relação de 1 : 1 de um solvente orgânico inerte, tal como THF e solução de hidróxido aquosa (por exemplo, LiOH , NaOH , ou KOH , 1M) em condição ambiente.

Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-\text{CH}_2-$, X é $-\text{COOH}$, um dentre R^1 e R^2 é $-\text{OR}^9$ e o outro é H e L = $-\text{S(O)}_2-$ é apresentado no Esquema 7, onde R é consistente com a definição de R^3 na Fórmula I. Começando com o composto III, os produtos podem ser gerados através de um processo de três etapas.

Esquema 7



Etapa 1: Preparação do composto XIV

O composto XIV é preparado através de uma reação de um "triflato" de reagir a porção de hidróxi em III com anidrido trifluorometilsulfônico em um solvente tamponado tal como piridina.

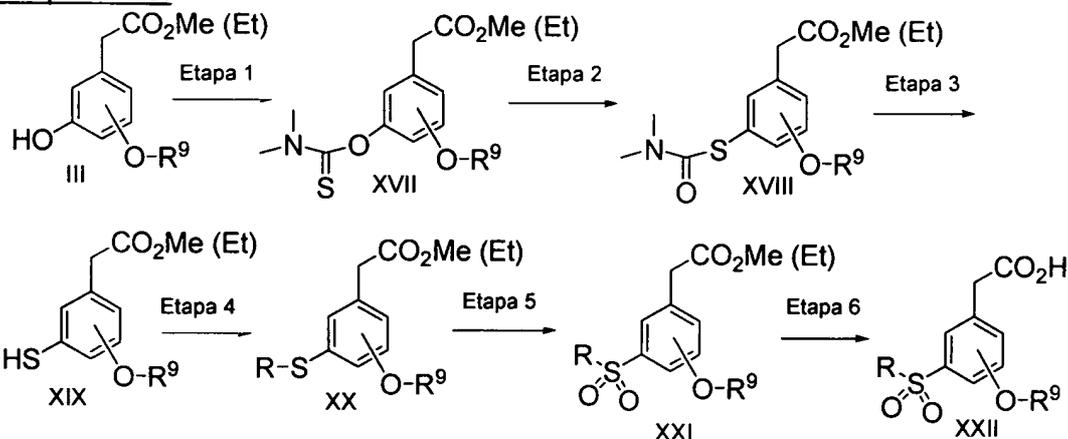
5 Etapa 2: Preparação do composto XV

O composto XV é preparado por deslocamento do triflato com um sal sulfínico, através de um catalisador tal como acetato de paládio, em um ambiente básico, com um solvente inerte tal como tolueno.

Etapa 3: Preparação do composto XVI

10 O composto XVI pode ser preparado por desproteção dos ésteres de alquila através de condições-padrão de saponificação com uma relação de 1 :1 de um solvente orgânico inerte, tal como THF e solução de hidróxido aquosa (por exemplo, LiOH, NaOH, ou KOH, 1M) em condição ambiente.

15 Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-CH_2-$, X é $-COOH$, um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e o outro é H, L = $-S(O)_2-$ e R^3 é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída é apresentado no Esquema 8, onde R é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída. A trilha sintética para gerar compostos ao longo
20 destas séries envolve um processo de seis etapas a partir do composto III, onde R é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

Esquema 8:**Etapa 1: Preparação do composto XVII**

O composto III é tratado com cloreto de N,N,-dimetiltiocarbamóila sob ambiente básico em um solvente inerte tal como DMF.

5 Etapa 2: Preparação do composto XVIII

O tiocarbamato XVII é termicamente recombinado para proporcionar o composto XVIII, com a assistência de um sintetizador de microondas, com um solvente inerte tal como DMSO ou DMF.

Etapa 3: Preparação do composto XIX

10 O composto XIX pode ser preparado por hidrólise do tiocarbamato XVIII sob condições básicas (por exemplo, KOH aquoso) em um solvente inerte tal como metanol.

Etapa 4: Preparação do composto XX

15 O composto XX está preparado através de condições de acoplamento de Ullman do benzenotiol XIX com um anel aromático halogenado tal como iodobenzeno com um catalisador tal como iodeto cuproso sob ambiente básico em um solvente inerte tal como dioxano.

Etapa 5: Preparação do composto XXI

20 Éter de tiol de biarila XX pode ser convertido em sulfona XXI através de exposição a um oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico em um solvente inerte tal como diclorometano.

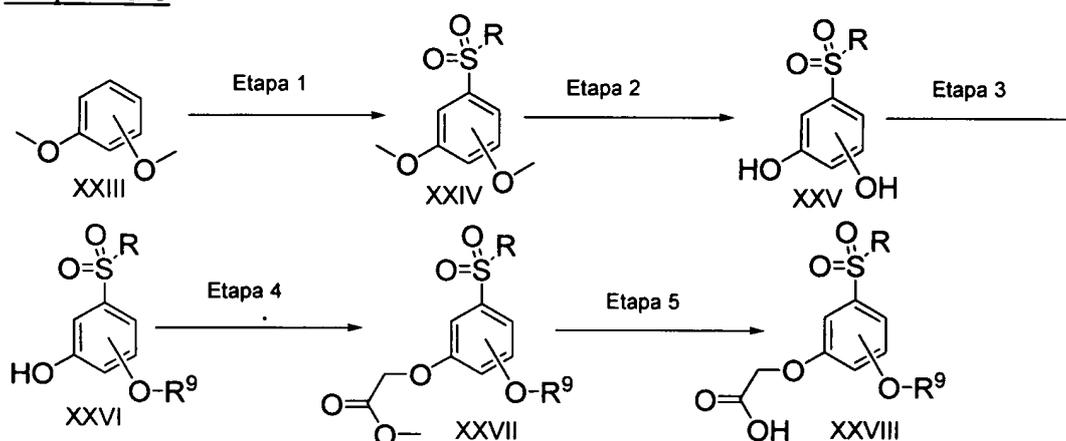
Etapa 6: Preparação do composto XXII

O composto XXII pode ser preparado por desproteção dos ésteres de alquila XXI sob condições-padrão de saponificação com uma relação

de 1 : 1 de um solvente orgânico inerte, tal como THF e solução de hidróxido aquosa (por exemplo, LiOH, NaOH, ou KOH, 1M) em condição ambiente.

- Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-OCH_2-$, X é $-COOH$, um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e o outro é H e L = $-S(O)_2-$ é apresentado no Esquema 9, onde R é consistente com a definição de R^3 na Fórmula. Os produtos podem ser gerados através de um processo de cinco etapas.

Esquema 9



Etapa 1: Preparação do composto XXIV

- O composto XXIV é preparado através de Sulfonilação de Friedel-Craft com um dimetoxibenzeno XXIII sob condições ácidas tal como tricloreto de índio.

Etapa 2: Preparação do composto XXV

O composto XXV é preparado por desmetilação com um ácido, tal como tribrometo de boro a $0^{\circ}C$.

- 15 Etapa 3: Preparação do composto XXVI

A partir do XXV, o composto XXVI pode ser preparado reagindo-se com um haleto de alquila tal como iodoetano com uma base não-nucleofílica tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como DMF com aquecimento.

- 20 Etapa 4: Preparação do composto XXVII

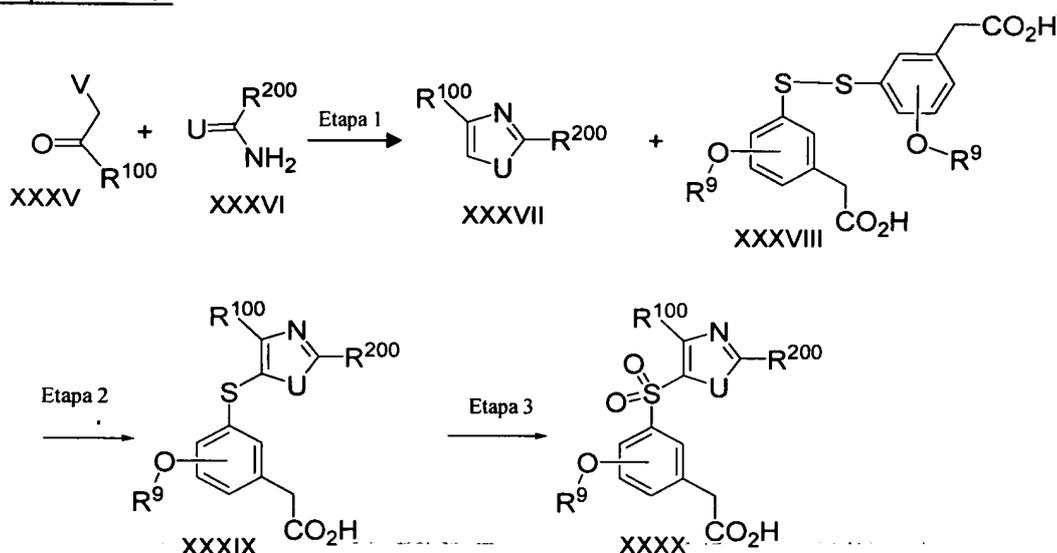
A partir do XXVI, o composto XXVII pode ser preparado por reação com ésteres de ácido acético de bromo e uma base de não-nucleofílica tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como DMF com aquecimento.

Etapa 5: Preparação do composto XXVIII

O composto XXVIII pode ser preparado por desproteção dos ésteres de alquila sob condições-padrão de saponificação com uma relação de 1:1 de um solvente orgânico inerte, tal como THF e solução de hidróxido aquosa (por exemplo, LiOH, NaOH, ou KOH, 1M) em condição ambiente.

Síntese de compostos da Fórmula I onde W é $-\text{CH}_2-$, X é $-\text{COOH}$, um dentre R^1 e R^2 é $-\text{OR}^9$ e o outro é H, L = $-\text{S}(\text{O})_2-$ e R^3 é imidazol, tiazol ou oxazol opcionalmente substituído (U é O, S ou $-\text{NH}$, R^{100} e R^{200} são independentemente hidrogênio ou um substituinte como descrito para heteroarila opcionalmente substituída aqui) é apresentado no Esquema 10. O composto XXXX pode ser gerado através de um processo de três etapas.

Esquema 10:



Etapa 1: Preparação do Intermediário XXXVII

O composto XXXVII pode ser preparado a partir do acoplamento de um grupo acetila α -halogenado (XXXV, onde V = cloro ou bromo) com uma amida ou tiaomida (XXXVI, onde U é O, S ou NH), com aquecimento para proporcionar o heterociclo ciclizado XXXVII.

Etapa 2: Preparação de Intermediário XXXIX

O composto XXXIX pode ser preparado através da desprotonação do 5-próton no heterociclo com uma base forte tal como sec-butil-lítio a -78°C em um solvente inerte tal como THF e em seguida acoplado com um eletrófilo XXXVIII para adicionar o éter de tiol na posição 5 do heterociclo.

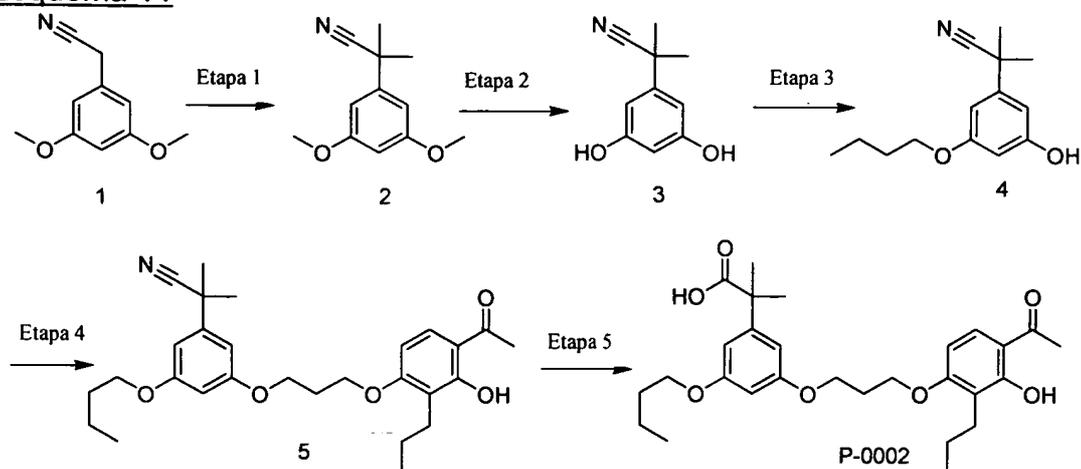
Etapa 3: Preparação de Intermediário XXXX

Composto XXXX pode ser preparado através da oxidação do éter de tiol com um oxidante tal como mCPBA em condições ambientes em um solvente inerte tal como diclorometano.

5 **Exemplo 2: Síntese de ácido 2-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-2-metil-propiónico (P-0002).**

Composto P-0002 foi sintetizado em cinco etapas de 3,5-dimetoxifenilacetoneitrila 1 como mostrado no Esquema 11.

Esquema 11



10 Etapa 1: Preparação de 2-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-propionitrila (2)

Em uma solução de 3,5-dimetoxifenilacetoneitrila (1, 500 mg, 0,003 mol) em tetra-hidrofurano (10 mL, 0,1 mol) a -78°C , n-butillítio a 2,5M em hexano (2,6 mL) foram adicionados dentro de 5 minutos. A mistura foi agitada em seguida durante 30 minutos. Iodeto de metila (0,40 mL, 0,0065 mol) em 5 ml de tetra-hidrofurano foi adicionado em um período de 10 minutos. A mistura foi permitida agitar durante a noite a 0°C em temperatura ambiente. Água (5 ml) foi adicionada, seguido por éter de dietila (10 ml). A fase aquosa foi extraída com éter de dietila. A fase orgânica agrupada foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. Cromatografia rápida (0-5% de acetato de etila em hexano) proporcionou um óleo claro (2, 296 mg, 50%).

Etapa 2: Preparação de 2-(3,5-diidróxi-fenil)-2-metil-propionitrila (3)

Em uma solução de 2-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-propionitrila (2, 290 mg, 0,0014 mol) em diclorometano (6 mL, 0,09 mol), tribrometo de boro a 1M em heptano (3,5 mL) foi adicionado em temperatura ambiente e a mis-

tura agitada durante 6 h. A reação foi extinta com água e diluída com acetato de etila. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila que foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada. O material cru foi levado à próxima etapa sem outra purificação.

5 Etapa 3: Preparação de 2-(3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-2-metil-propionitrila (4)

Em uma solução de 2-(3,5-di-hidróxi-fenil)-2-metil-propionitrila (3, 0,257 g, 0,00145 mol) em dimetilformamida (10 mL, 0,2 mol), carbonato de potássio (0,6 g, 0,004 mol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 90°C e 1-iodobutano (0,100 mL, 0,000878 mol) em dimetilformamida (1 ml) foi adicionado em gotas. A reação foi agitada durante 5 horas depois das quais a dimetilformamida foi removida em vácuo. Água e acetato de etila foram adicionados, a fase aquosa foi acidificada empregando-se HCl a 1M e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio. Cromatografia rápida (0-5% de acetato de etila em hexano) proporcionou o composto 4 desejado.

15 Etapa 4: Preparação de 2-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-2-metil-propionitrila (5)

Em uma solução de 2-(3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-2-metil-propionitrila (4, 50 mg, 0,0002 mol) em acetonitrila (5 mL, 0,1 mol), carbonato de potássio (89 mg, 0,00064 mol) foi adicionado seguido por 1-[4-(3-Bromopropóxi)-2-hidróxi-3-propil-fenil]-etanona (100 mg, 0,00032 mol). A mistura foi aquecida durante a noite a 80°C. A mistura foi concentrada e água e acetato de etila adicionados. A fase aquosa foi acidificada com HCl a 1M e extraída com acetato de etila. A fase orgânica agrupada foi seca com sulfato de sódio e concentrada. Purificação foi realizada por cromatografia (25% de acetato de etila em hexanos). O composto desejado foi obtido como um óleo (5, 15 mg, 10%).

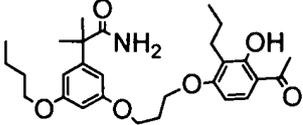
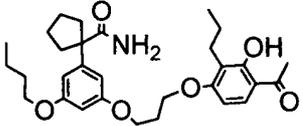
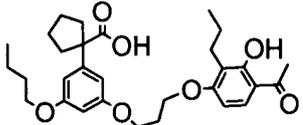
25 Etapa 5: Preparação de ácido 2-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-2-metil-propiónico (P-0002)

30 Em uma solução de 2-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-2-metil-propionitrila (5, 13 mg, 0,000028 mol) em metanol (1 mL, 0,02 mol), hidróxido de lítio a 2M em água (0,2 mL) foram adi-

cionados e a mistura agitada durante 2 dias a 80°C. A mistura foi transferida para um vaso de reação de micro-ondas e aquecida a 120°C durante 5 minutos em um forno de micro-ondas, seguido por aquecimento em um total de 5 vezes a 160°C durante 15 minutos. A mistura foi acidificada com HCl a 1M, extraída com acetato de etila, seca em sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto **P-0002** foi purificado empregando-se cromatografia de fase normal (50% de acetato de etila em hexanos). Peso molecular calculado 486,60, MS(ESI) $[M+H]^+ = 487,3$, $[M-H]^- = 485,2$.

Compostos adicionais foram preparados empregando-se o mesmo protocolo como descrito no Esquema 11. **P-0005** foi preparado substituindo iodeto de metila com 1,4-dibromobutano (1 equivalente) na Etapa 1. Compostos **P-0002** e **P-0005** foram subprodutos isolados respectivamente depois da hidrólise da Etapa 5 do nitrila, que da mesma forma forneceu as amidas correspondente **P-0003** e **P-0004**. Os nomes de composto, estruturas e espectrometria de massa experimental para estes compostos adicionais são fornecidos na Tabela 1 seguinte.

Tabela 1

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0003		2-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-isobutiramida	485,62	$[M+H]^+ = 486,2$ $[M-H]^- = 484,3$
P-0004		amida de ácido 1-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-ciclopentano carboxílico	511,65	$[M+H]^+ = 512,3$ $[M-H]^- = 510,3$
P-0005		ácido 1-{3-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-ciclopentano carboxílico	512,64	$[M+H]^+ = 513,3$ $[M-H]^- = 511,2$

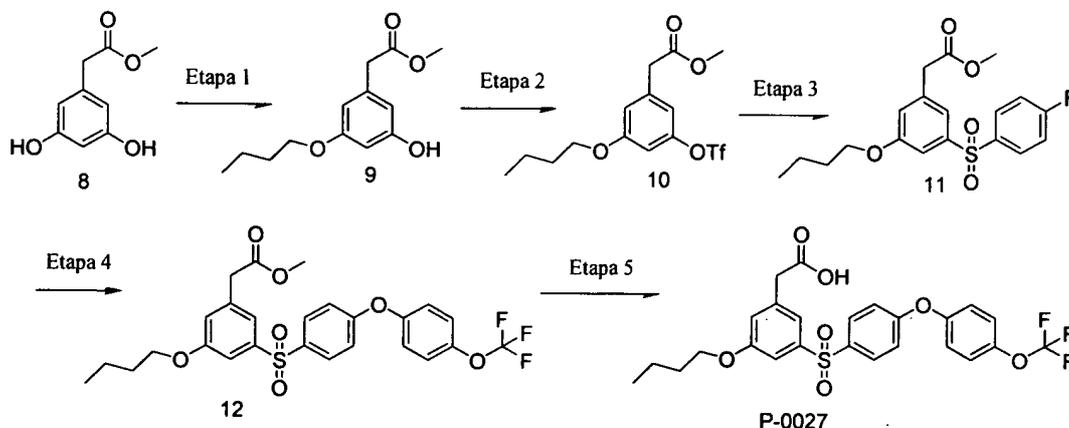
Exemplo 3: Síntese de ácido {3-butóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético (P-0027)

20

Composto P-0027 foi sintetizado em cinco etapas de éster de

metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** como mostrado no Esquema 12.

Esquema 12



Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (9)

5

Em uma solução de éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético (**8**, 1,200 g, 0,006587 mol) em dimetilformamida (50 mL, 0,7 mol), carbonato de potássio (2,73 g, 0,0198 mol) foi adicionado em uma porção. 1-Iodobutano (0,682 mL, 0,00599 mol) em dimetilformamida foi adicionado em gotas e a reação foi aquecida a 90°C e agitada durante a noite. A dimetilformamida foi removida em vácuo e água e acetato de etila foram adicionados. A mistura foi acidificada com HCl a 1M e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica agrupada foi seca em sulfato de sódio e colocada em sílica. Cromatografia rápida (25% de acetato de etila em hexano) produziu o composto desejado como um óleo (**9**, 615 mg, 43%).

10

15

Etapa 2: Preparação de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (10)

20

Em uma solução de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**9**, 100 mg, 0,0004 mol) em piridina (0,4 mL, 0,005 mol) sobre banho de gelo/água, anidrido trifluorometanossulfônico (90,0 µL, 0,000535 mol) foi adicionado em gotas à solução. A mistura foi agitada durante 15 minutos com resfriamento, em seguida agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. Água (2 mL) e éter de dietila (5 mL) foram adicionados e a solução foi acidificada com HCl a 1 mL conc. O éter foi separado, lavado com HCl a 1M, seco em sulfato de sódio e concentrado. Purificação por cromato-

25

grafia *rápida* (hexano/acetato de etila 3:1) produziu um óleo claro (10, 95 mg de 60%).

Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido [3-butóxi-5-(4-flúor-benzenossulfonil)-fenil]-acético (11)

5 Em uma solução de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (**10**, 198 mg, 0,000535 mol) e 4-flúor-benzenossulfonato de sódio (120 mg, 0,00064 mol) dissolvido em tolueno (4 mL, 0,04 mol) em um vaso de reação selável, tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (49 mg, 0,000053 mol), carbonato de céσιο (260 mg, 10 0,00080 mol) e xantfos (60 mg, 0,0001 mol) foram adicionados sob uma atmosfera de argônio. O vaso foi selado e a mistura foi aquecida durante a noite a 120°C. Depois do resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, concentrada e colocada em sílica. Cromatografia *rápida* (hexano/acetato de etila 9:1) 15 produziu o composto desejado (**11**, 65mg, 32%).

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido {3-butóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético (12)

Em uma solução de éster de metila de ácido [3-butóxi-5-(4-flúor-benzenossulfonil)-fenil]-acético (**11**, 25 mg, 0,000066 mol) em dimetil sulfóxido 20 (0,5 mL, 0,007 mol), carbonato de potássio (10 mg, 0,000072 mol) e 4-trifluorometóxi-fenol (9,4 µL, 0,000072 mol) foram adicionados. A mistura foi aquecida em um forno de micro-ondas durante 10 minutos a 120°C. O solvente foi removido secando-se por congelamento durante a noite. Acetato de etila e água foram adicionadas e as camadas separadas. A fase orgânica foi 25 lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. O produto desejado foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano / acetato de etila 3:1) para produzir o composto **12** (12 mg, 34%).

Etapa 5: Preparação de ácido {3-butóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético (P-0027)

30 Em uma solução de éster de metila de ácido {3-butóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético (**12**, 12 mg, 0,000022 mol) em tetra-hidrofurano (2 mL, 0,02 mol), hidróxido de potássio (1M, 1 mL)

foi adicionado e agitado durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila (3 mL) foi adicionado e a mistura foi acidificada com HCl a 1M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, em seguida seca com sulfato de sódio e concentrada. O composto

5 desejado **P-0027** foi purificado empregando-se cromatografia em sílica-gel (5% de metanol em diclorometano). Peso molecular calculado 524,51, MS (ESI) $[M+H]^+$ =525,2 $[M-H]^-$ =523,2.

Compostos adicionais foram preparados empregando-se o mesmo protocolo como descrito no Esquema 12. **P-0158** foi preparado substituindo 1-iodobutano com 1-iodopropano e substituindo éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** com éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-propiónico na Etapa 1. **P-0293** foi preparado a partir de Etapa 2 substituindo éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **9** com éster de metila de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético na Etapa 2. Compostos adicionais

15 foram preparados opcionalmente substituindo-se o 1-iodobutano com um composto de iodoalquila apropriada na Etapa 1, e/ou opcionalmente substituindo-se o 4 trifluorometóxi-fenol com um fenol apropriado ou benzenotiol na Etapa 4. A Tabela 2 seguinte indica o reagente empregado na Etapa 1 e 4 para o número de composto indicado.

20 **Tabela 2**

Número de composto	Reagente da etapa 1	Reagente da Etapa 4
P-0062	iodoetano	4 trifluorometóxi-fenol
P-0057	iodometano	4 trifluorometóxi-fenol
P-0058	1-iodo-2-metoxietano	4-trifluorometil-fenol
P-0059	1-iodo-2-metoxietano	4 trifluorometóxi-fenol
P-0141	iodoetano	3-etóxi-fenol
P-0142	iodoetano	6-metil-piridin-2-ol
P-0143	iodoetano	3-metil-piridin-2-ol
P-0144	1-iodopropano	3-etóxi-fenol
P-0145	1-iodopropano	6-metil-piridin-2-ol
P-0146	1-iodopropano	3-metil-piridin-2-ol
P-0114	iodoetano	4-imidazol-1-il-fenol
P-0115	iodoetano	3,4-dimetóxi-fenol
P-0116	iodoetano	3,4-dicloro-fenol
P-0117	1-iodopropano	4-imidazol-1-il-fenol
P-0118	1-iodopropano	3,4-dimetóxi-fenol

Tabela 2 continuação

Número de composto	Reagente da etapa 1	Reagente da Etapa 4
P-0119	1-iodopropano	3,4-dicloro-fenol
P-0235	iodoetano	3-metóxi-benzenotiol
P-0236	iodoetano	3-etóxi-benzenotiol
P-0237	1-iodopropano	3,4-dimetóxi-benzenotiol
P-0238	1-iodopropano	3-metóxi-benzenotiol
P-0239	1-iodopropano	4-trifluorometil-benzenotiol
P-0240	1-iodopropano	3-etóxi-benzenotiol
P-0241	1-iodopropano	4-metóxi-benzenotiol
P-0242	1-iodopropano	3-trifluorometóxi-benzenotiol
P-0243	iodometil-ciclopropano	3-metóxi-benzenotiol
P-0244	iodometil-ciclopropano	4-trifluorometil-benzenotiol
P-0245	iodometil-ciclopropano	3-etóxi-benzenotiol
P-0246	iodometil-ciclopropano	4-metóxi-benzenotiol
P-0247	iodometil-ciclopropano	3-trifluorometóxi-benzenotiol
P-0248	1-iodo-2-metoxietano	3,4-dimetóxi-benzenotiol
P-0249	1-iodo-2-metoxietano	3-metóxi-benzenotiol
P-0250	1-iodo-2-metoxietano	3-etóxi-benzenotiol
P-0251	1-iodo-2-metoxietano	4-metóxi-benzenotiol
P-0252	1-iodo-2-metoxietano	3-trifluorometóxi-benzenotiol
P-0253	iodoetano	piridina-4-tiol
P-0254	1-iodopropano	piridina-4-tiol
P-0255	iodometil-ciclopropano	piridina-4-tiol
P-0256	1-iodo-2-metoxietano	piridina-4-tiol
P-0281 *	1-iodopropano	4-metanossulfonil-fenol
P-0282	1-iodopropano	4-metanossulfonil-fenol
P-0261	1-iodo-2-metoxietano	4-metóxi-fenol
P-0262	iodoetano	4-metóxi-fenol
P-0263	iodometil-ciclopropano	4-metóxi-fenol
P-0264	1-iodopropano	4-metóxi-fenol
P-0265	1-iodo-2-metoxietano	4-etóxi-fenol
P-0266	iodoetano	4-etóxi-fenol
P-0267	iodometil-ciclopropano	4-etóxi-fenol
P-0268	1-iodopropano	4-etóxi-fenol
P-0269	1-iodo-2-metoxietano	4-propóxi-fenol
P-0270	iodoetano	4-propóxi-fenol
P-0271	iodometil-ciclopropano	4-propóxi-fenol
P-0272	1-iodopropano	4-propóxi-fenol
P-0273	1-iodo-2-metoxietano	4-terc-butóxi-fenol
P-0274	iodoetano	4-terc-butóxi-fenol
P-0275	iodometil-ciclopropano	4-terc-butóxi-fenol
P-0276	1-iodopropano	4-terc-butóxi-fenol
P-0277	iodometil-ciclopropano	4 trifluorometóxi-fenol
P-0280	1-iodopropano	4-metisulfanil-fenol
P-0088 *	iodoetano	4 trifluorometóxi-fenol
P-0207	1-iodo-2-metoxietano	3-etóxi-fenol
P-0208	iodometil-ciclopropano	4-imidazol-1-il-fenol

Tabela 2 continuação

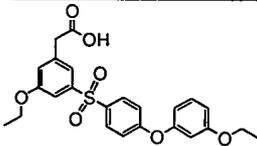
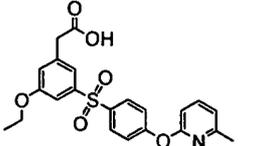
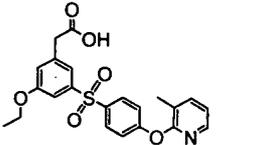
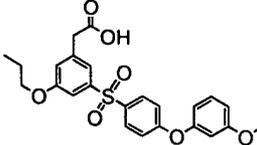
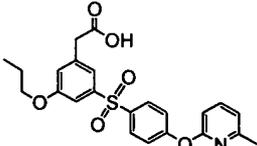
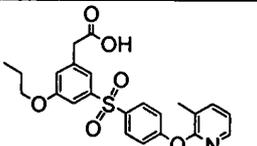
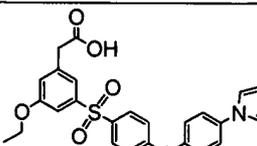
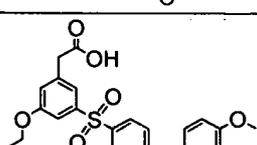
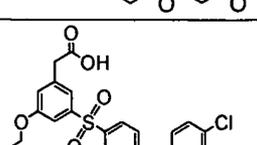
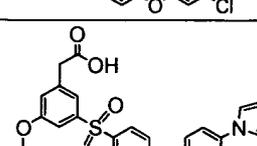
Número de composto	Reagente da etapa 1	Reagente da Etapa 4
P-0212	1-iodo-2-metoxietano	3,4-dicloro-fenol
P-0213	iodometil-ciclopropano	3,4-dicloro-fenol
P-0214	1-iodo-2-metoxietano	3,4-dimetóxi-fenol
P-0215	iodometil-ciclopropano	3,4-dimetóxi-fenol
P-0216	iodometil-ciclopropano	3-etóxi-fenol
P-0217	1-iodo-2-metoxietano	4-imidazol-1-il-fenol
P-0229	iodometil-ciclopropano	6-metil-piridin-2-ol
P-0230	1-iodo-2-metoxietano	6-metil-piridin-2-ol
P-0233	1-iodo-2-metoxietano	3-metil-piridin-2-ol

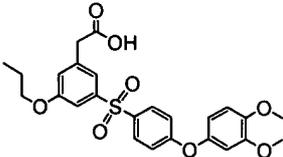
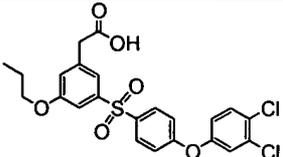
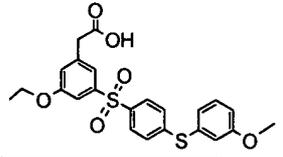
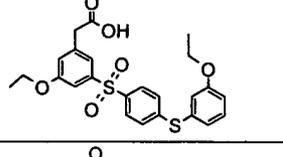
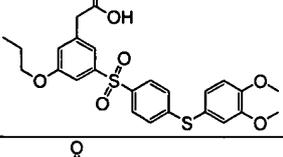
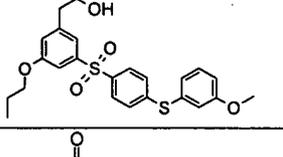
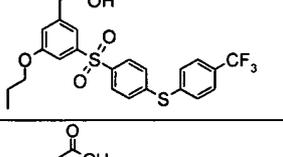
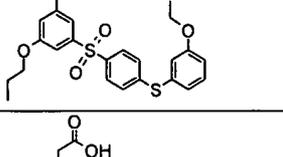
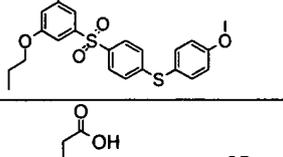
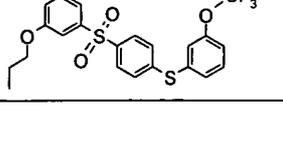
* Éster de metila isolado depois da Etapa 4.

As estruturas de composto, nomes e resultados de espectrometria de massa para estes compostos são fornecidos na Tabela 3 seguinte.

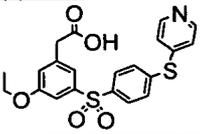
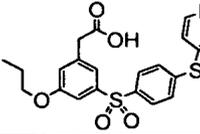
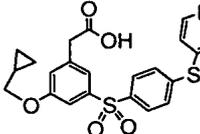
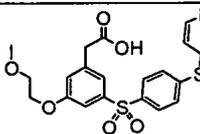
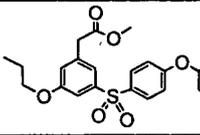
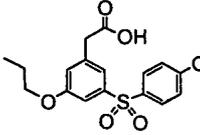
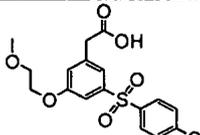
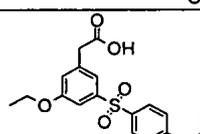
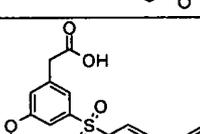
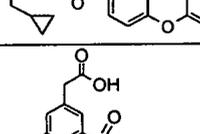
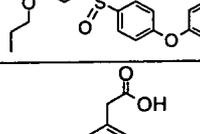
5 Tabela 3

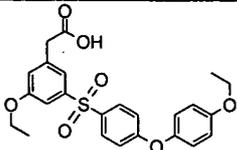
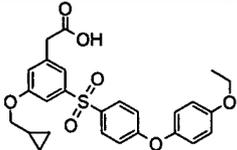
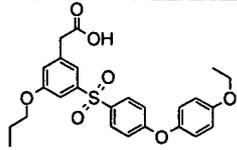
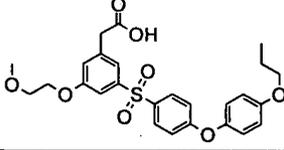
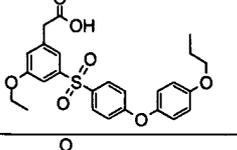
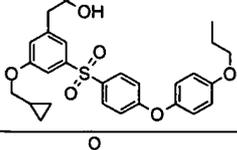
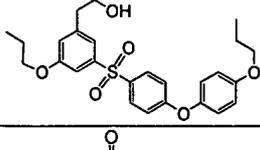
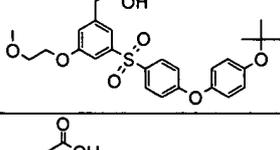
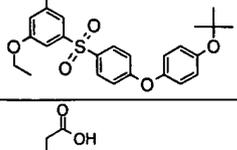
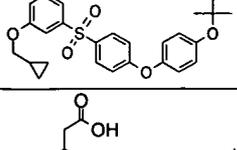
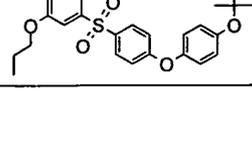
Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0158		Ácido 3-{3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-propiónico	524,51	[M-H] ⁺ = 523,13
P-0293		Ácido {3-[4-(4-Trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	452,40	[M+H] ⁺ = 453,19 [M-H] ⁺ = 451,07
P-0062		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi - fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	496,46	[M+H] ⁺ = 497,2 [M-H] ⁺ = 495,1
P-0057		Ácido {3-Metóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	482,43	[M+H] ⁺ = 483,2 [M-H] ⁺ = 481,1
P-0058		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	510,48	[M+H] ⁺ = 511,23 [M-H] ⁺ = 509,5
P-0059		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	526,48	[M+H] ⁺ = 527,23 [M-H] ⁺ = 525,13

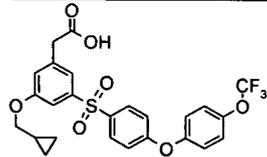
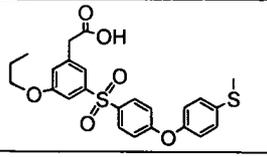
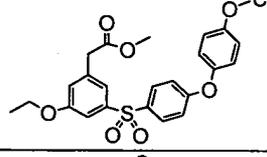
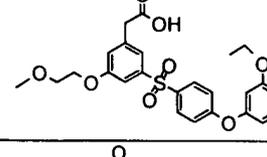
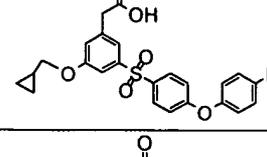
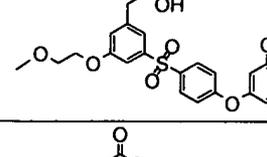
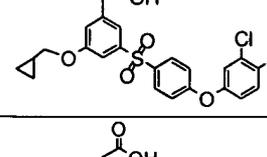
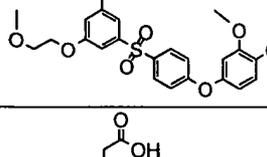
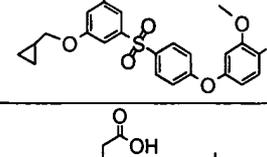
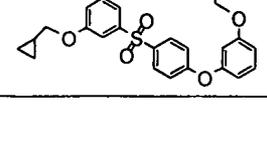
Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0141		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(3-etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	456,51	$[M+H]^+ = 457,1$
P-0142		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(6-metil-piridin-2-ilóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	427,47	$[M+H]^+ = 427,9$
P-0143		{3-Etóxi-5-[4-(3-metil-piridin-2-ácido ilóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	427,47	$[M+H]^+ = 427,9$
P-0144		Ácido {3-[4-(3-Etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	470,54	$[M+H]^+ = 471,1$
P-0145		Ácido {3-[4-(6-metil-piridin-2-ilóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	441,50	$[M+H]^+ = 442,3$
P-0146		Ácido {3-[4-(3-metil-piridin-2-ilóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	441,50	$[M+H]^+ = 442,3$
P-0114		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(4-imidazol-1-il-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	478,52	$[M+H]^+ = 479,1$
P-0115		Ácido {3-[4-(3,4-Dimetóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-etóxi-fenil}-acético	472,51	$[M+H]^+ = 473,1$
P-0116		Ácido {3-[4-(3,4-Dicloro-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-etóxi-fenil}-acético	481,35	$[M+H]^+ = 481,1$
P-0117		Ácido {3-[4-(4-Imidazol-1-il-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	492,55	$[M+H]^+ = 493,1$

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0118		Ácido {3-[4-(3,4-Dimetóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	486,54	$[M+H]^+ = 487,1$
P-0119		Ácido {3-[4-(3,4-Dicloro-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	495,38	$[M+H]^+ = 495,1$
P-0235		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	458,55	$[M+H]^+ = 459,1$
P-0236		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(3-etóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	472,58	$[M+H]^+ = 473,1$
P-0237		Ácido {3-[4-(3,4-Dimetóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	502,61	$[M+H]^+ = 503,1$
P-0238		Ácido {3-[4-(3-Metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	472,58	$[M+H]^+ = 473,1$
P-0239		{3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometila-ácido fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	510,55	$[M+H]^+ = 511,5$
P-0240		Ácido {3-[4-(3-Etóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	486,61	$[M+H]^+ = 487,1$
P-0241		Ácido {3-[4-(4-Metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	472,58	$[M+H]^+ = 473,1$
P-0242		Ácido {3-Propóxi-5-[4-(3-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	526,55	$[M+H]^+ = 527,1$

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0243		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	484,59	$[M+H]^+ = 485,1$
P-0244		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	522,56	$[M+H]^+ = 523,1$
P-0245		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(3-etóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	498,62	$[M+H]^+ = 499,1$
P-0246		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	484,59	$[M+H]^+ = 485,5$
P-0247		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(3-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	538,56	$[M+H]^+ = 539,1$
P-0248		Ácido [3-[4-(3,4-Dimetóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	518,60	$[M+H]^+ = 519,1$
P-0249		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	488,58	$[M+H]^+ = 489,01$
P-0250		Ácido [3-[4-(3-Etóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	502,61	$[M+H]^+ = 503,1$
P-0251		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	488,58	$[M+H]^+ = 489,01$
P-0252		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(3-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	542,55	$[M+H]^+ = 543,1$

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0253		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	429,52	$[M+H]^+ = 429,9$
P-0254		Ácido {3-Propóxi-5-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	443,54	$[M+H]^+ = 444,3$
P-0255		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	455,55	$[M+H]^+ = 455,9$
P-0256		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	459,54	$[M+H]^+ = 459,9$
P-0281		Éster de metila de ácido {3-[4-(4-Metanossulfonil-fenóxi)-benzenosulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	518,60	$[M+H]^+ = 519,2$
P-0282		Ácido {3-[4-(4-Metanossulfonil-fenóxi)-benzenosulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	504,58	$[M-H]^- = 503,2$
P-0261		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	472,51	$[M+H]^+ = 473,1$
P-0262		ácido{3-etóxi-5-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	442,49	$[M+H]^+ = 443,1$
P-0263		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-metóxi-fenóxi)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	468,52	$[M+H]^+ = 469,1$
P-0264		Ácido {3-[4-(4-Metóxi-fenóxi)-benzenosulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	456,51	$[M+H]^+ = 457,1$
P-0265		Ácido [3-[4-(4-Etóxi-fenóxi)-benzenosulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	486,54	$[M+H]^+ = 487,1$

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0266		Ácido {3-Etóxi-5-[4-(4-etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	456,51	$[M+H]^{++} = 457,1$
P-0267		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	482,55	$[M+H]^{++} = 483,1$
P-0268		Ácido {3-[4-(4-Etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	470,54	$[M+H]^{++} = 471,1$
P-0269		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-propóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	500,57	$[M+H]^{++} = 501,1$
P-0270		ácido{3-etóxi-5-[4-(4-propóxi-fenóxi) - benzenosulfonil]-fenil}-acético	470,54	$[M+H]^{++} = 471,1$
P-0271		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-propóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	496,58	$[M+H]^{++} = 497,1$
P-0272		Ácido {3-Propóxi-5-[4-(4-propóxi-fenóxi)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	484,57	$[M+H]^{++} = 485,1$
P-0273		Ácido [3-[4-(4-terc-Butóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	514,59	$[M+H]^{++} + \text{DMSO} = 593,2$
P-0274		Ácido {3-[4-(4-terc-Butóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-etóxi-fenil}-acético	484,57	$[M+H]^{++} + \text{DMSO} = 563,2$
P-0275		Ácido {3-[4-(4-terc-Butóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-ciclopropilmetóxi-fenil}-acético	510,60	$[M+H]^{++} = 511,1$
P-0276		Ácido {3-[4-(4-terc-Butóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	498,59	$[M+H]^{++} = 499,1$

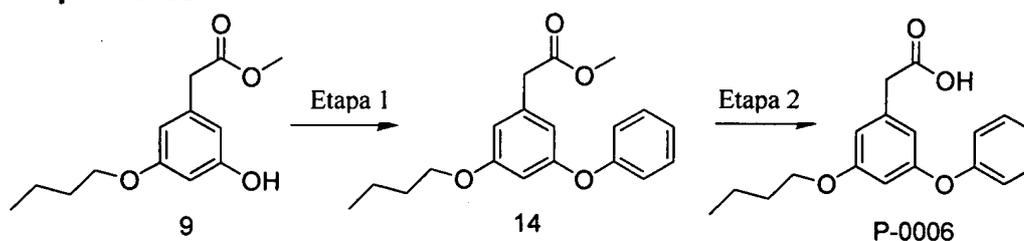
Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0277		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	522,49	$[M+H]^+ = 523,1$
P-0280		Ácido {3-[4-(4-Metilsulfanil-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	472,58	$[M-H]^+ = 471,2$
P-0088		Éster de metila de ácido {3-Etóxi-5-[4-(4-trifluórometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	510,48	$[M+H]^+ = 511,3$
P-0207		Ácido {3-[4-(3-Etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil}-acético	486,54	$[M+H]^+ = 487,1$
P-0208		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-imidazol-1-il-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	504,56	$[M+H]^+ = 505,1$
P-0212		Ácido {3-[4-(3,4-Diclorofenóxi)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil}-acético	511,38	$[M-H]^+ = 511,1$
P-0213		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(3,4-dicloro-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	507,39	$[M-H]^+ = 507,1$
P-0214		Ácido {3-[4-(3,4-Dimetóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil}-acético	502,54	$[M+H]^+ = 503,1$
P-0215		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(3,4-dimetóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	498,55	$[M+H]^+ = 499,1$
P-0216		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(3-etóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	482,55	$[M+H]^+ = 483,1$

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0217		Ácido [3-[4-(4-Imidazol-1-il-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	508,55	$[M+H]^+ = 509,1$
P-0229		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(6-metil-piridin-2-ilóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	453,51	$[M+H]^+ = 453,9$
P-0230		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(6-metil-piridin-2-ilóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	457,50	$[M+H]^+ = 458,3$
P-0233		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(3-metil-piridin-2-ilóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	457,50	$[M+H]^+ = 458,3$

Exemplo 4: Síntese de ácido (3-butóxi-5-fenóxi-fenil)-acético (P-0006).

Composto P-0006 foi sintetizado em duas etapas de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **9** como mostrado no Esquema 13.

5 Esquema 13



Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-fenóxi-fenil)-acético (14)

Em uma solução de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**9**, 200 mg, 0,0008 mol, preparado como descrito na Etapa 1 do Esquema 12, Exemplo 3) dissolvido em 1,4-dioxano (10 mL, 0,1 mol), carbonato de céσιο (550 mg, 0,0017 mol), iodobenzeno (140 μ L, 0,0012 mol), L-prolina (30 mg, 0,0002 mol) e iodeto de cobre (I) (20 mg, 0,00008 mol) foram adicionados. A mistura foi aquecida durante a noite a 90°C. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi acidificada empregando-se HCl a 1M. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila, seca com

sulfato de sódio e concentrada. A purificação empregando-se cromatografia rápida (10-20% de acetato de etila em hexano) produziu o composto desejado (14, 19 mg, 7%).

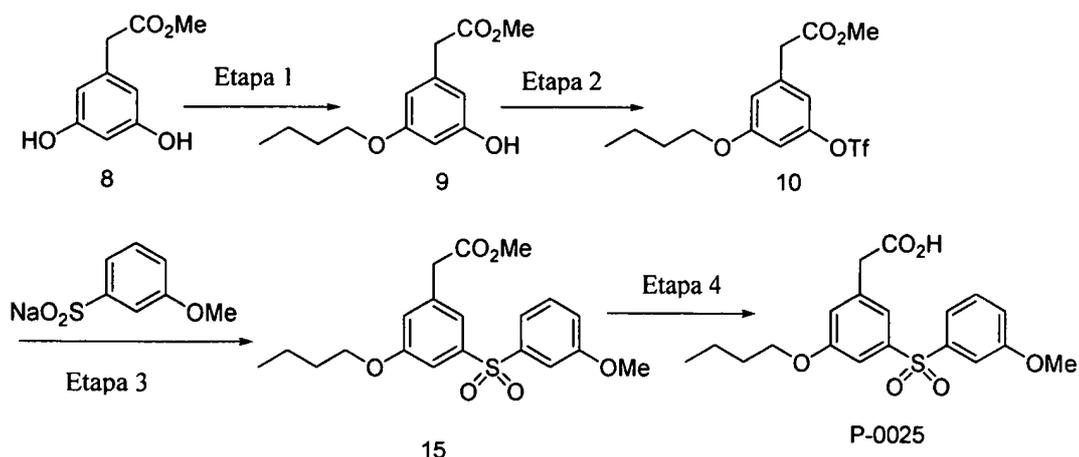
Etapa 2: Preparação de ácido (3-butóxi-5-fenóxi-fenil)-acético (P-0006)

5 Em uma solução de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-fenóxi-fenil)-acético (14, 18 mg, 0,000057 mol) em tetra-hidrofurano (2 mL, 0,02 mol), hidróxido de potássio em água (1M, 0,6 mL) foi adicionado e a mistura agitada durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi acidificada com HCl a 1M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada para produzir o composto desejado (P-0006, 15 mg, 84%). Peso molecular calculado 300,35, MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 301,2$ $[M-H^-]^- = 299,1$.

15 **Exemplo 5: Síntese de ácido [3-butóxi-5-(3-metóxi-benzenossulfonyl)-fenil]-acético (P-0025).**

Composto P-0025 foi sintetizado em quatro etapas de éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** como mostrado no Esquema 14.

Esquema 14



20 Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (9)

Em um forno seco, em seguida frasco de base arredondada seco em chama, éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético (**8**, 5,0 g, 0,027 mol) e carbonato de potássio (3,81 g, 0,0276 mol) foram dissolvidos em 2-butanona (500 mL, 5,55 mols). O vaso de reação foi purgado com ar-

gônio e aquecido a 97°C. Em um funil de adição, 2-butanona (50 mL, 0,55 mol) e 1-iodobutano (4,59 g, 0,0249 mol) foram combinados. O funil de adição foi fixado sobre o vaso de reação e os conteúdos adicionados à reação durante 2 horas. Depois da adição final, o funil foi substituído com um condensador e a reação foi aquecida durante a noite. Na manhã seguinte, TLC (20% de acetato de etila/hexano) mostrou três manchas ($R_f = 0,8, 0,3$ e $0,02$). O sólido foi filtrado e o solvente foi removido. Água e acetato de etila foram adicionados. A solução foi neutralizada empregando-se HCl a 1M e a fase aquosa extraída com acetato de etila. A fase orgânica agrupada foi seca (Na_2SO_4) e absorvida sobre sílica. Cromatografia rápida com coluna de sílica foi utilizada com solventes de gradiente de etapa (4, 7, 10, 20% de acetato de etila em hexano) para isolar o éster de metila desejado ($R_f = 0,3$) que foi empregado na próxima etapa. ^1H RMN (CDCl_3) consistente com a estrutura do composto.

15 *Etapa - 2: Preparação de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (10)*

Em um frasco de base arredondada, éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (9, 2,3 g, 0,0096 mol) foi dissolvido em piridina (8 mL, 0,1 mol). O frasco foi colocado em um banho de gelo e resfriado a 0°C. Anidrido trifluorometanossulfônico (3,3 g, 0,012 mol) foi adicionado em gotas à solução durante 15 minutos. A reação foi agitada durante 4 horas e permitida aquecer em condições ambientes. O frasco foi colocado em um novo banho de gelo e 40 mL de água foram adicionados ao vaso, seguido por éter de dietila (90 mL) e HCl concentrado (6 mL). A reação foi agitada vigorosamente ao longo deste processo. Depois de 40 minutos, a camada orgânica foi separada, lavada com solução de HCl a 1N e seca sob MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo-escuro. Um tampão de sílica foi empregado para isolar o composto desejado como um óleo amarelo. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto.

30 *Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido [3-butóxi-5-(3-metoxibenzenossulfonil)-fenil]-acético (15)*

Em um frasco de base arredondada seco, éster de metila de ácido (3-butóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (10, 150 mg, 0,00040 mol) foi adicionado sob fluxo de argônio. Sal sódio de ácido 3-metoxifenil sulfínico (97 mg, 0,00050 mol) e tolueno (8 mL, 0,08 mol) foram adicionados e o vaso purgado com argônio. Carbonato de céσιο (205 mg, 0,000629 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (4 mg, 0,000004 mol) e xantfos (4 mg, 0,000007 mol) foram adicionados rapidamente e a reação foi aquecida durante a noite a 110°C depois de qual análise de TLC da reação (20% de acetato de etila/hexano) mostrou que o composto desejado foi formado ($R_f = 0,3$). A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente e diluída com água. A reação foi extraída com acetato de etila 3X e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 2X, seca em sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar o composto cru como um óleo marrom. O óleo foi absorvido sobre sílica e purificado por meio de cromatografia *rápida* com um gradiente de etapa (5, 7, 10% de acetato de etila em hexano) para isolar o composto desejado. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 4: Preparação de ácido [3-butóxi-5-(3-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético (P-0025)

Em um frasco, éster de metila de ácido [3-Butóxi-5-(3-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético **15** foi tratado com uma mistura de 5 mL de tetra-hidrofurano/KOH a 1N (4:1) e agitado vigorosamente durante a noite. A reação foi acidificada adicionando-se HCl a 1N (acídico por meio de papel de pH) e extraída com acetato de etila (3 vezes o volume de reação) e seca em MgSO_4 . Trituração: Hexano/diclorometano foram adicionados (3 mL cada) e o frasco agitado durante cerca de uma hora. Neste momento, o solvente foi removido por meio de filtração. Sólidos esbranquiçados/marrons foram colocados sob um alto vácuo durante o fim de semana. ^1H RMN (CD_3OD) consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 378,44, MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}^+] = 377,13$.

Compostos adicionais foram preparados opcionalmente substituindo-se os 1-iodobutano com um composto de iodoalquila apropriada na E-

tapa 1, e/ou opcionalmente substituindo-se sal sódico de ácido 3-metoxifenil sulfínico com um sal sódico de ácido sulfínico apropriado na Etapa 3. Além destas mudanças opcionais nas Etapas 1 ou 3, compostos **P-0149** a **P-0157** foram preparados substituindo-se éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** com éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-propiónico na Etapa 1, compostos **P 0147**, **P 0148** e **P-0159** foram preparados substituindo-se éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** com éster de metila de ácido (3-hidróxi-fenil)-propiónico, empregado na Etapa 2 (nenhuma Etapa 1) e compostos **P-0258**, **P 0294** e **P 0295** foram preparados substituindo-se éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** com éster de metila de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético, empregado na Etapa 2 (nenhuma Etapa 1). A Tabela 4 seguinte indica os reagentes de ácido sulfínico e iodoalquila apropriados empregados na Etapa 1 e 3, respectivamente, para o composto indicado.

15 **Tabela 4**

Número de cmp.	Etapa 1 composto de iodoalquila	Etapa 3 sal sódico de ácido sulfínico
P-0011	1-iodobutano	fenila
P-0022	1-iodobutano	4-trifluorometilfenila
P-0023	1-iodobutano	4-metoxifenila
P-0024	1-iodobutano	4-trifluorometoxifenila
P-0026	1-iodobutano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0028	iodoetano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0029	iodoetano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0030	iodoetano	4-metoxifenila
P-0050	1-iodopropano	4-fluorofenila
P-0051	1-iodo-2-metoxietano	4-metoxifenila
P-0052	1-iodo-2-metoxietano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0053	iodometano	4-metoxifenila
P-0054 *	1-iodopropano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0055	1-iodopropano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0056	1-iodopropano	4-metoxifenila
P-0060	iodometano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0061	iodometil-benzeno	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0063	1-iodobutano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0065	iodometano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila

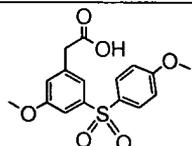
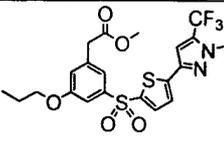
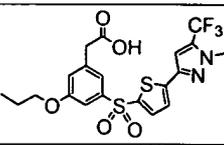
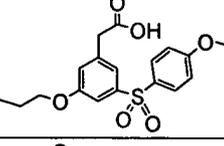
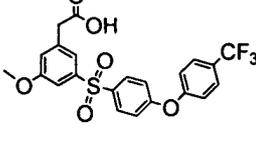
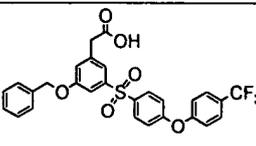
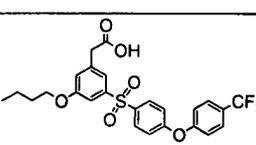
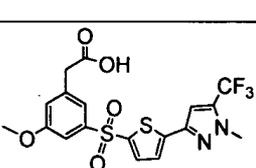
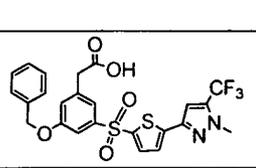
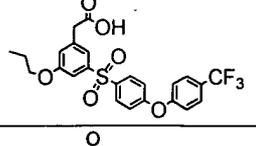
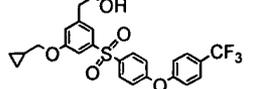
Número de cmp.	Etapa 1 composto de iodoalquila	Etapa 3 sal sódido de ácido sulfínico
P-0066	iodometil-benzeno	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0067	1-iodopropano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0068	iodometil-ciclopropano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0069	iodometil-benzeno	4-metoxifenila
P-0070	iodoetano	4'-metil-bifen-2-ila
P-0071	1-iodopropano	4'-metil-bifen-2-ila
P-0072	1-iodopropano	4-butoxifenila
P-0073	1-iodopropano	4-butilfenila
P-0074	1-iodopropano	3-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0075	1-iodopropano	3-(4-metóxi-fenóxi)-fenila
P-0076	1-iodopropano	3-(2-metóxi-fenóxi)-fenila
P-0077	iodoetano	4-(3-butil-ureído)-fenila
P-0078	iodoetano	3,4-diclorofenila
P-0084	iodoetano	2-(4-metil-fenóxi)-fenila
P-0085 *	iodoetano	4-fluorofenila
P-0086	iodoetano	4-fluorofenila
P-0147	nenhuma Etapa 1	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0148	nenhuma Etapa 1	4-metoxifenila
P-0149	1-iodopropano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0150	1-iodopropano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0151	1-iodobutano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0152	1-iodobutano	4-metoxifenila
P-0153	1-iodobutano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0154	iodoetano	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P-0155	iodoetano	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0156	iodoetano	4-metoxifenila
P-0157	1-iodopropano	4-metoxifenila
P-0159	nenhuma Etapa 1	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila
P-0258	nenhuma Etapa 1	4'-trifluorometil-bifen-3-ila
P-0175	iodometano	4'-trifluorometil-bifen-3-ila
P-0206	iodoetano	2,5-dimetil-tiofen-3-ila
P-0286	iodoetano	tiofen-2-ila
P 0294	nenhuma Etapa 1	5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ila
P 0295	nenhuma Etapa 1	4-(4-trifluorometil-fenóxi)-fenila

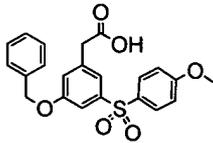
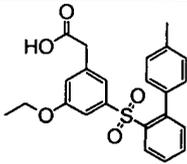
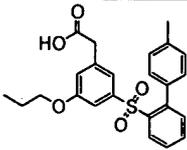
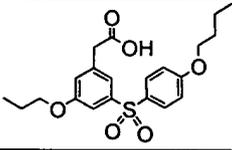
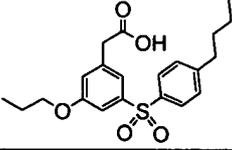
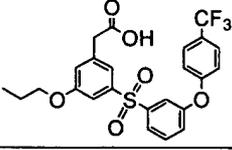
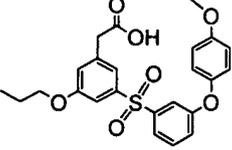
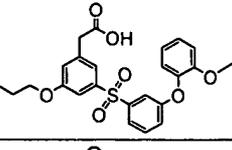
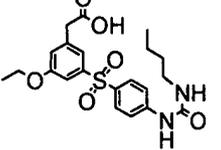
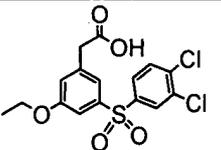
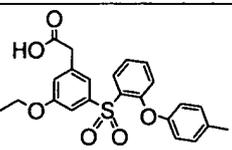
* Éster de metila isolado depois da Etapa 3.

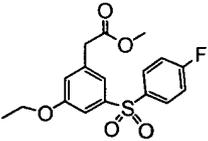
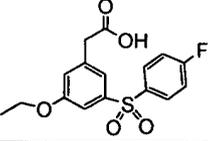
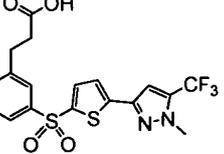
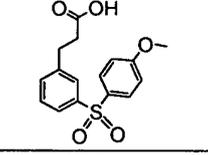
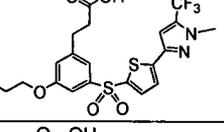
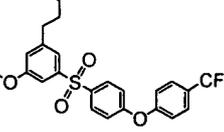
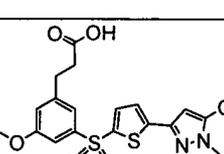
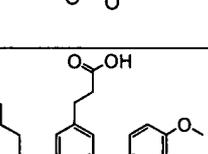
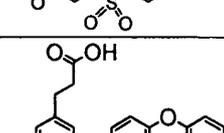
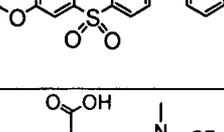
As estruturas de composto, nomes e resultados de espectrometria de massa para estes compostos são fornecidos na Tabela 5 seguinte.

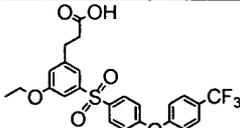
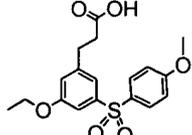
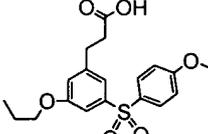
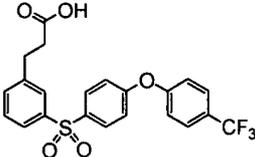
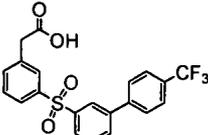
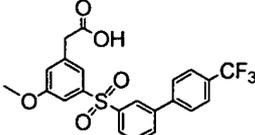
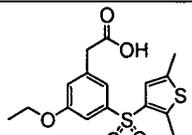
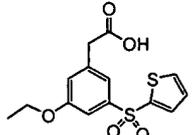
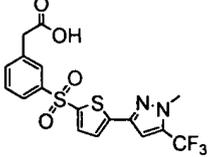
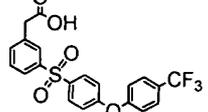
Tabela 5

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0011		Ácido [3-Benzenossulfonyl-5-butóxi-fenil]-acético	348,42	[M+H] ⁺ = 349,2 [M-H] ⁻ = 347,2
P-0022		Ácido [3-Butóxi-5-(4-trifluorometil-benzenossulfonyl)-fenil]-acético	416,41	[M+H] ⁺ = 417,3 [M-H] ⁻ = 415,2
P-0023		Ácido [3-Butóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonyl)-fenil]-acético	378,44	[M+H] ⁺ = 379,2 [M-H] ⁻ = 377,2
P-0024		Ácido [3-Butóxi-5-(4-trifluorometóxi-benzenossulfonyl)-fenil]-acético	432,41	[M+H] ⁺ = 433,2 [M-H] ⁻ = 431,1
P-0026		Ácido [3-Butóxi-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonyl]-fenil]-acético	502,53	[M+H] ⁺ = 502,2
P-0028		Ácido [3-Etóxi-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonyl]-fenil]-acético	474,48	[M - H] ⁺ = 472,41
P-0029		Ácido [3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonyl]-fenil]-acético	480,46	[M+H] ⁺ = 481,2 [M-H] ⁻ = 479,0
P-0030		Ácido [3-Etóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonyl)-fenil]-acético	350,39	[M+H] ⁺ = 351,1 [M-H] ⁻ = 349,0
P-0050		Ácido [3-(4-Fluór-benzenossulfonyl)-5-propóxi-fenil]-acético	352,38	[M+H] ⁺ = 353,0 [M-H] ⁻ = 351,0
P-0051		Ácido [3-(4-Metóxi-benzenossulfonyl)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	380,42	[M+H] ⁺ = 381,11 [M-H] ⁻ = 379,16
P-0052		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonyl]-fenil]-acético	504,50	[M+H] ⁺ = 505,42

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0053		Ácido [3-Metóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético	336,36	[M+H ⁺] ⁺ = 337,1 [M-H ⁻] = 335,0
P-0054		Éster de metila de ácido {3-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	502,53	[M+H ⁺] ⁺ = 503,2
P-0055		Ácido {3-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	488,51	[M+H ⁺] ⁺ = 489,2
P-0056		Ácido [3-(4-Metóxi-benzenossulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	364,42	[M-H ⁻] = 363,1
P-0060		Ácido {3-Metóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	466,43	[M+H ⁺] ⁺ = 467,2 [M-H ⁻] = 465,1
P-0061		Ácido {3-Benzilóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	542,53	[M+H ⁺] ⁺ = 543,2 [M-H ⁻] = 541,1
P-0063		Ácido {3-Butóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	508,51	[M+H ⁺] ⁺ = 509,2 [M-H ⁻] = 507,1
P-0065		Ácido {3-Metóxi-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético	460,45	[M-H ⁻] = 459,2
P-0066		Ácido {3-Benzilóxi-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético	536,55	[M+H ⁺] ⁺ = 537,5
P-0067		Ácido {3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	494,48	[M-H ⁻] = 493,2
P-0068		Ácido {3-Ciclopropilmetóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	506,49	[M-H ⁻] = 505,1

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0069		Ácido [3-Benzilóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético	412,46	$[M+H]^+ = 413,1$ $[M-H]^- = 411,1$
P-0070		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-metil-bifenil-2-sulfonil)-fenil]-acético	410,49	NA
P-0071		Ácido [3-(4'-metil-bifenil-2-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	424,51	NA
P-0072		Ácido [3-(4-Butóxi-benzenossulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	406,50	$[M+H]^+ = 407,1$ $[M-H]^- = 405,1$
P-0073		Ácido [3-(4-Butil-benzenossulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	390,50	$[M+H]^+ = 391,2$ $[M-H]^- = 389,1$
P-0074		Ácido [3-Propóxi-5-[3-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil]-acético	494,48	$[M+H]^+ = 493,1$
P-0075		Ácido [3-[3-(4-Metóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil]-acético	456,51	$[M+H]^+ = 457,2$ $[M-H]^- = 455,1$
P-0076		Ácido [3-[3-(2-Metóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-5-propóxi-fenil]-acético	456,51	$[M+H]^+ = 457,2$ $[M-H]^- = 455,1$
P-0077		Ácido [3-[4-(3-Butil-ureído)-benzenossulfonil]-5-etóxi-fenil]-acético	434,51	$[M+H]^+ = 435,2$ $[M-H]^- = 433,1$
P-0078		Ácido [3-(3,4-Dicloro-benzenossulfonil)-5-etóxi-fenil]-acético	389,25	$[M-H]^- = 386,9,$ $388,9, 390,9,$
P-0084		Ácido [3-Etóxi-5-(2-p-tolilóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético	426,49	NA

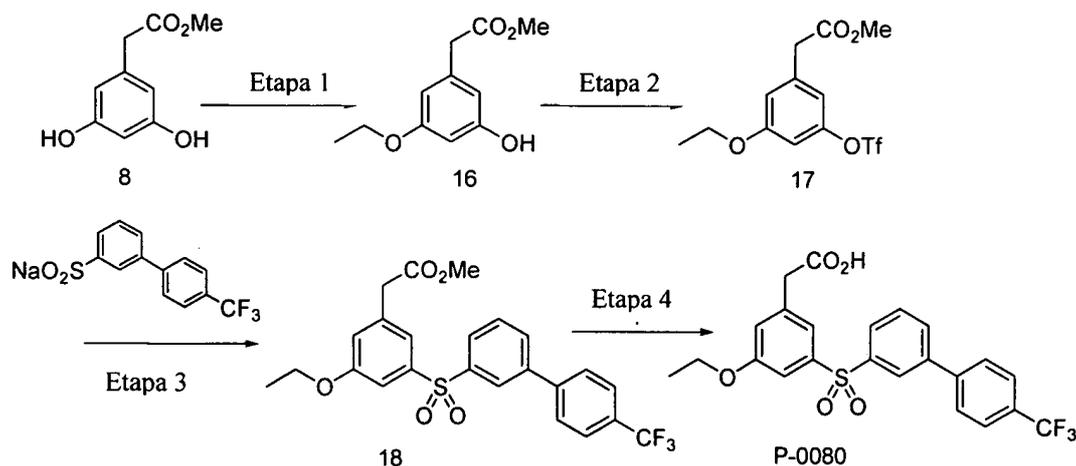
Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0085		Éster de metila de ácido [3-Etóxi-5-(4-flúor-benzenossulfonil)-fenil]-acético	352,38	$[M+H]^+ = 353,2$
P-0086		Ácido [3-Etóxi-5-(4-flúor-benzenossulfonil)-fenil]-acético	338,35	$[M-H]^+ = 337,0$
P-0147		ácido 3-{3-[5-(1-metil-5-triflúor-metil-1H-pirazol-3-il)-tio-feno-2-sulfonil]-fenil}-pro-piônico	444,45	$[M-H]^+ = 444,45$
P-0148		ácido 3-{3-(4-Metóxi-benzenos-sulfonil)-fenil}-propiônico	320,36	$[M-H]^+ = 319,09$
P-0149		Ácido 3-{3-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-5-propóxi-fenil}-propiônico	502,53	$[M-H]^+ = 500,95$
P-0150		Ácido 3-{3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-propiônico	508,51	$[M-H]^+ = 507,03$
P-0151		Ácido 3-{3-Butóxi-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-propiônico	516,56	$[M-H]^+ = 515,53$
P-0152		Ácido 3-{3-Butóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonil)-fenil}-propiônico	392,47	$[M-H]^+ = 391,11$
P-0153		Ácido 3-{3-Butóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-propiônico	522,54	$[M+H]^+ = 521,13$
P-0154		Ácido 3-{3-Etóxi-5-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-propiônico	488,51	$[M+H]^+ = 488,2$

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0155		Ácido 3-{3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil]-propiãoico	494,48	[M-H ⁺] ⁻ = 493,1
P-0156		Ácido 3-[3-Etóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-propiãoico	364,42	[M-H ⁺] ⁻ = 363,1
P-0157		Ácido 3-[3-(4-Metóxi-benzenossulfonil)-5-propóxi-fenil]-propiãoico	378,44	[M+H ⁺] ⁺ = 379,2
P-0159		Ácido 3-{3-[4-(4-Trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil]-propiãoico	450,43	[M-H ⁺] ⁻ = 449,07
P-0258		Ácido [3-(4'-Trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	420,41	[M-H ⁺] ⁻ = 419,1
P-0175		Ácido [3-Metóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	450,43	[M-H ⁺] ⁻ = 449,1
P-0206		Ácido [3-(2,5-Dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-5-etóxi-fenil]-acético	354,45	[M+H ⁺] ⁺ = 355,39
P-0286		Ácido [3-Etóxi-5-(tiofeno-2-sulfonil)-fenil]-acético	326,39	[M-H ⁺] ⁻ = 261,10
P-0294		Ácido {3-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético	430,43	
P-0295		Ácido {3-[4-(4-Trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético	436,40	

Exemplo 6: Síntese de ácido [3-etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-

sulfonil)fenil]-acético (P-0080).

Composto **P-0080** foi sintetizado em quatro etapas de éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** como mostrado no Esquema 15.

Esquema 15

5 **Etapa - 1: Preparação de éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidroxi-fenil)-acético (16)**

Em um frasco, éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético (**8**, 4 g, 0,02 mol) foi dissolvido em 2-butanona (80 mL, 0,8 mol). Carbonato de potássio (9,10 g, 0,0659 mol) foi adicionado em uma porção e iodoetano (1,60 mL, 0,0200 mol) foi adicionado em gotas. A reação foi aquecida a 80°C e deixada agitar durante 5 horas. O sólido foi filtrado e o solvente foi removido. Água e acetato de etila foram adicionados. A solução foi neutralizada com HCl a 1M e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica agrupada foi seca (Na_2SO_4) e absorvida sobre sílica. Cromatografia rápida eluindo com 20-40% de acetato de etila em hexanos proporcionou o composto desejado como um óleo amarelo claro. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

10

15

Etapa. 2: Preparação de éster de metila de ácido 3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (17)

Em um frasco de base arredondada, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidroxi-fenil)-acético (**16**, 4 g, 0,02 mol) foi dissolvido em piridina (60 mL, 0,7 mol) a 0°C. Anidrido trifluorometanossulfônico (7 mL, 0,04 mol) foi adicionado em porções e a reação foi deixada agitar durante 16 horas e permitida chegar às condições ambientes. A reação foi acidificada com HCl

20

concentrado e extraída com éter de dietila 3X. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas em seguida com salmoura 2X, secas em sulfato de sódio e evaporadas para produzir um óleo vermelho-laranja. O óleo foi purificado em seguida por meio de cromatografia rápida com 20-35% de acetato de etila em hexano em sílica para produzir o composto desejado como um
5 óleo amarelo. ^1H RMN foi consistente com o composto desejado.

Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido [3-etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil) fenil]-acético (18)

Em um frasco de base arredondada, sal sódio de ácido 4'-
10 trifluorometil-bifenil-3-sulfínico (71 mg, 0,00023 mol), éster de metila de ácido (3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (17, 109 mg, 0,000318 mol), xantfos (12 mg, 0,000021 mol) e carbonato de céσιο (174 mg, 0,000534 mol) foram agitados em tolueno (7 mL, 0,06 mol) sob um fluxo de argônio. Bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0) (10 mg, 0,000017 mol) foi adicio-
15 nado rapidamente e a reação colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 110°C durante 16 horas depois das quais TLC (20% de acetato de etila/hexano) mostrou manchas múltiplas e ausência de material de partida. Solvente foi removido e o composto cru colocado sobre uma placa de sílica. O composto desejado foi isolado. ^1H RMN consistente com a estrutura
20 de composto.

Etapa 4: Preparação de ácido [3-etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil) fenil]-acético (P-0080)

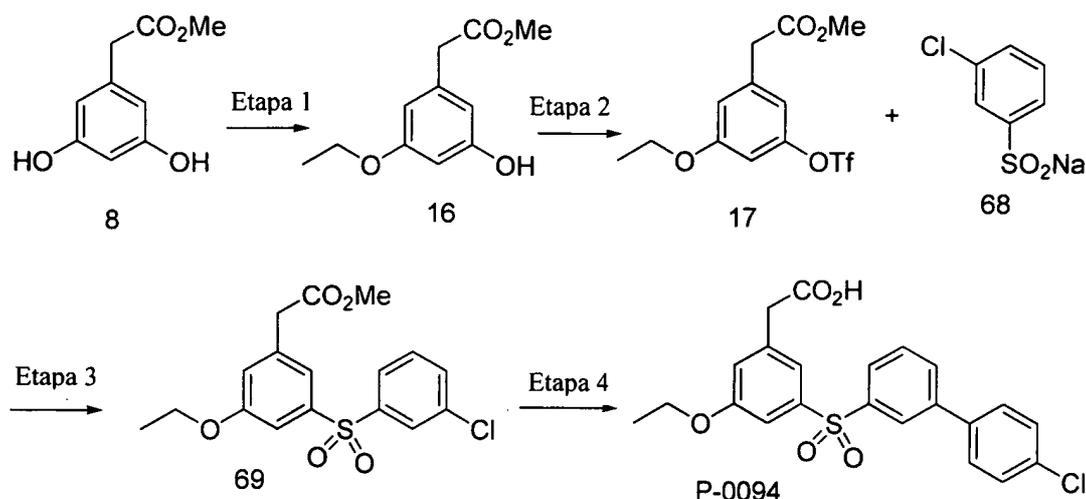
Saponificação: O produto de reação cru foi dissolvido em uma mistura de 2 mL de tetra-hidrofurano/KOH a 1N (4:1) e agitada vigorosamente durante a noite depois da qual TLC (20% de acetato de etila/hexano) indi-
25 cou ausência de material de partida e uma mancha nova ao redor da linha de referência. A reação foi acidificada adicionando-se HCl a 1N (ácido por meio de papel de pH), extraída com acetato de etila (3 vezes o volume de reação) e seca em MgSO_4 . ^1H RMN (CDCl_3) consistente com a estrutura de
30 composto. Peso molecular calculado 426,48, MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 427,12$, $[\text{M}-\text{H}^+] = 425,06$.

Compostos adicionais foram preparados através de uma via al-

alternativa para Etapas 3-5, realizando acoplamento de biarila assistida por metal tal como acoplamento de Suzuki como descrito no seguinte Esquema 15a.

Composto **P-0094** foi sintetizado em quatro etapas de éster de metila de ácido (3,5-di-hidróxi-fenil)-acético **8** como mostrado no Esquema 15a.

Esquema 15a



Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido 3-(3-cloro-benzeno-sulfonil)-5-etóxi-fenil]-acético (69)

Em um frasco de base arredondada, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (**17**, 1,26 g, 0,00368 mol), sal sódico de ácido 3-clorofenil sulfínico (**68**, 1,26 g, 0,00634 mol), tolueno (30 mL, 0,3 mol), xantfos (0,30 g, 0,00052 mol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (0,50 g, 0,00055 mol) e carbonato de céσιο (1,3 g, 0,0040 mol) foram combinados e aquecidos a 108°C durante 16 horas. A reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente e diluída com água. A reação foi extraída com acetato de etila 4X. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água 2X, salmoura 1X e secas em sulfato de sódio. Evaporação de solvente levou a um óleo de amarelo-laranja. O óleo foi purificado em seguida por meio de cromatografia rápida (20-40% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto desejado como um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido e tratado durante 16 horas antes da preparação. A reação foi acidificada com 10% de HCl a pH 1-2 e extraída 4X com acetato de etila. As ca-

5 madas orgânicas combinadas foram lavadas 1X com salmoura e secas em sulfato de sódio. Evaporação do solvente levou a um óleo amarelo. O óleo foi purificado em seguida por meio de cromatografia *rápida* a 9% de metanol em diclorometano para proporcionar o composto desejado como um óleo facilmente amarelado que ao secar em alto vácuo proporcionou um sólido branco. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 4: Preparação de ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-sulfonil)-5-etóxi-fenil]-acético (P-0094)

10 10 mg de éster de metila de ácido 3-(3-cloro-benzenossulfonil)-5-etóxi-fenil]-acético **69** foram dissolvidos em 400 µL de acetonitrila e 2 equivalentes de ácido 4-clorofenil borônico foram adicionados. 200 µL de K₂CO₃ a 1M foram adicionados e 10 µL de uma solução de 0,2M em tolueno de Pd(AOc)₂ / di-t-butilbifenilfosfina foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida durante 10 minutos a 160°C no micro-ondas. A solução foi neutra-

15 lizada com ácido acético e os solventes removidos sob vácuo. O material cru foi dissolvido em 500 µL de dimetilsulfóxido e purificado por eluição de HPLC com um gradiente de água/0,1% de ácido trifluoroacético e acetonitrila/0,1% de ácido trifluoroacético, 20-100% de acetonitrila durante 16 minutos. Peso molecular calculado 430,91, MS(ESI) [M-H⁺] = 429,03.

20 Composto **P-0290** foi preparado seguindo o protocolo das Etapas 2-5 do Esquema 15a, substituindo éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **16** com éster de metila de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético na Etapa 2 e substituindo ácido 4-clorofenil borônico com ácido 2-metóxi-pirimidina-5-borônico na Etapa 4. Compostos adicionais foram preparados

25 seguindo o protocolo do Esquema 15a, opcionalmente substituindo-se o iodoetano com um composto de iodoalquila apropriado na Etapa 1, e/ou opcionalmente substituindo-se o ácido 4-clorofenil borônico com um ácido borônico apropriado na Etapa 4. A Tabela 6 seguinte indica os reagentes de

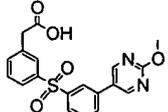
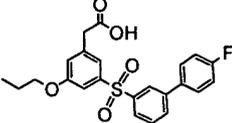
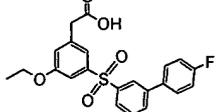
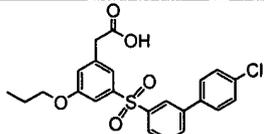
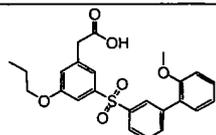
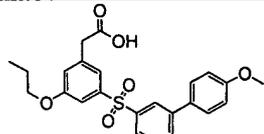
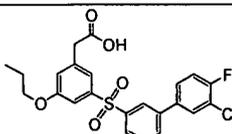
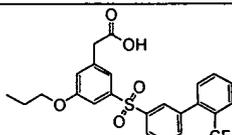
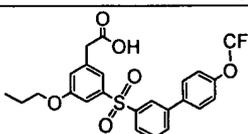
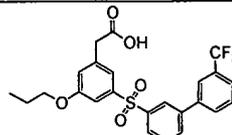
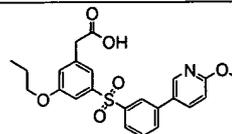
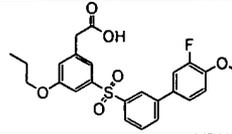
30 Esquema 15a, respectivamente, para fornecer o composto indicado.

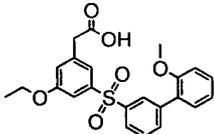
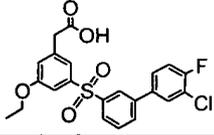
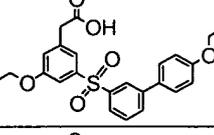
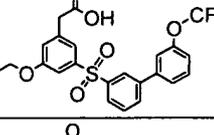
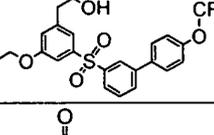
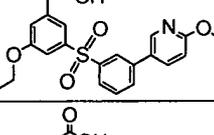
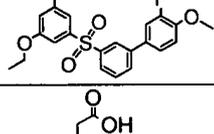
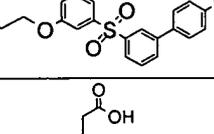
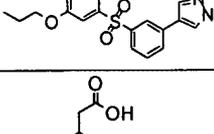
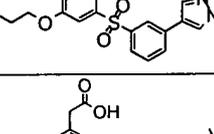
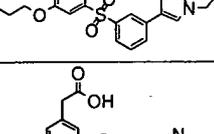
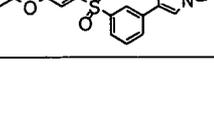
Tabela 6

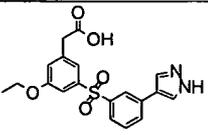
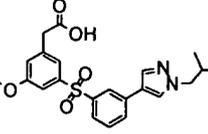
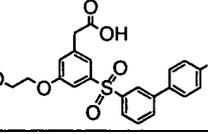
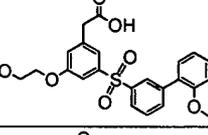
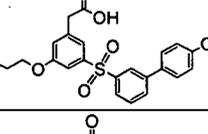
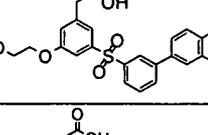
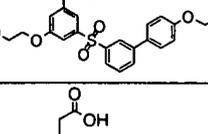
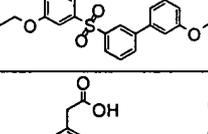
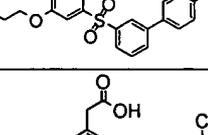
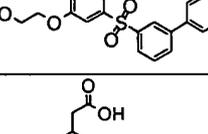
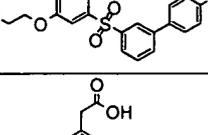
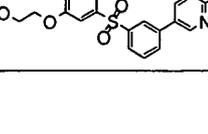
Número de cmp.	Etapa 1 composto de iodoalquila	Etapa 4 ácido borônico
P-0290	Nenhuma Etapa 1	2-metóxi-primidin-5-ila
P-0095	1-iodopropano	4-flúor-fenila
P-0096	iodoetano	4-flúor-fenila
P-0105	1-iodopropano	4-cloro-fenila
P-0106	1-iodopropano	2-metóxi-fenila
P-0107	1-iodopropano	4-metóxi-fenila
P-0108	1-iodopropano	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0109	1-iodopropano	2-trifluorometil-fenila
P-0110	1-iodopropano	4-trifluorometóxi-fenila
P-0111	1-iodopropano	3-trifluorometil-fenila
P-0112	1-iodopropano	6-metóxi-piridin-3-ila
P-0113	1-iodopropano	3-flúor-4-metóxi-fenila
P-0134	iodoetano	2-metóxi-fenila
P-0135	iodoetano	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0136	iodoetano	4-etóxi-fenila
P-0137	iodoetano	3-trifluorometóxi-fenila
P-0138	iodoetano	4-trifluorometóxi-fenila
P-0139	iodoetano	6-metóxi-piridin-3-ila
P-0140	iodoetano	3-flúor-4-metóxi-fenila
P-0187	1-iodopropano	4-trifluorometil-fenila
P-0188	1-iodopropano	1H-pirazol-4-ila
P-0189	1-iodopropano	1-metil-1H-pirazol-4-ila
P-0190	1-iodopropano	1-isobutil-1H-pirazol-4-ila
P-0191	1-iodopropano	1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-ila
P-0192	iodoetano	1H-pirazol-4-ila
P-0193	iodoetano	1-isobutil-1H-pirazol-4-ila
P-0194	1-iodo-2-metoxietano	4-cloro-fenila
P-0195	1-iodo-2-metoxietano	2-metóxi-fenila
P-0196	1-iodo-2-metoxietano	4-metóxi-fenila
P-0197	1-iodo-2-metoxietano	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0198	1-iodo-2-metoxietano	4-etóxi-fenila
P-0199	1-iodo-2-metoxietano	3-trifluorometóxi-fenila
P-0200	1-iodo-2-metoxietano	4-trifluorometóxi-fenila
P-0201	1-iodo-2-metoxietano	3-trifluorometil-fenila
P-0202	1-iodo-2-metoxietano	4-trifluorometil-fenila
P-0203	1-iodo-2-metoxietano	6-metóxi-piridin-3-ila
P-0204	1-iodo-2-metoxietano	1H-pirazol-4-ila
P-0205	1-iodo-2-metoxietano	1-isobutil-1H-pirazol-4-ila
P-0259	1-iodopropano	4-etóxi-fenila
P-0260	1-iodopropano	3-trifluorometóxi-fenila
P-0081	iodoetano	4-metóxi-fenila

As estruturas de composto, nomes e resultados de espectrometria de massa para estes compostos são fornecidos na Tabela 7 seguinte.

Tabela 7

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0290		Ácido {3-[3-(2-Metóxi-pirimidin-5-il)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	381,41	
P-0095		Ácido [3-(4'-Flúor-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	428,48	[M-H ⁺] ⁻ = 427,07
P-0096		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-flúor-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	414,45	[M-H ⁺] ⁻ = 413,03
P-0105		Ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	444,93	[M+H ⁺] ⁺ = 445,1
P-0106		Ácido [3-(2'-Metóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	440,51	[M+H ⁺] ⁺ = 441,1
P-0107		Ácido [3-(4'-Metóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	440,51	[M+H ⁺] ⁺ = 441,1
P-0108		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	462,92	[M+H ⁺] ⁺ = 463,1
P-0109		Ácido [3-Propóxi-5-(2'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	478,48	[M+H ⁺] ⁺ = 479,1
P-0110		Ácido [3-Propóxi-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	494,48	[M+H ⁺] ⁺ = 495,1
P-0111		Ácido [3-Propóxi-5-(3'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	478,48	[M+H ⁺] ⁺ = 478,7
P-0112		Ácido {3-[3-(6-Metóxi-piridin-3-il)-benzenosulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	441,50	[M+H ⁺] ⁺ = 442,3
P-0113		Ácido [3-(3'-Flúor-4'-metóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	458,50	[M+H ⁺] ⁺ = 459,1

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0134		Ácido [3-Etóxi-5-(2'-metóxi-bifenil-3-sulfonyl)-fenil]-acético	426,49	$[M+H]^+ = 427,1$
P-0135		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-sulfonyl)-5-etóxi-fenil]-acético	448,90	$[M+H]^+ = 449,1$
P-0136		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-etóxi-bifenil-3-sulfonyl)-fenil]-acético	440,51	$[M+H]^+ = 441,1$
P-0137		Ácido [3-Etóxi-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonyl)-fenil]-acético	480,46	$[M+H]^+ = 481,1$
P-0138		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonyl)-fenil]-acético	480,46	$[M+H]^+ = 480,7$
P-0139		Ácido {3-Etóxi-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzenossulfonyl]-fenil}-acético	427,47	$[M+H]^+ = 427,9$
P-0140		Ácido [3-Etóxi-5-(3'-flúor-4'-metóxi-bifenil-3-sulfonyl)-fenil]-acético	444,48	$[M+H]^+ = 445,1$
P-0187		Ácido [3-Propóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonyl)-fenil]-acético	478,48	$[M+H]^+ = 478,7$
P-0188		Ácido {3-Propóxi-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonyl]-fenil}-acético	400,45	$[M+H]^+ = 401,1$
P-0189		Ácido {3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonyl]-5-propóxi-fenil}-acético	414,48	$[M+H]^+ = 415,1$
P-0190		{3-[3-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonyl]-5-propóxi-fenil} - ácido acético	456,56	$[M+H]^+ = 457,1$
P-0191		(Ácido 3-[3-(1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonyl]-5-propóxi-fenil)-acético	470,59	$[M+H]^+ = 471,5$

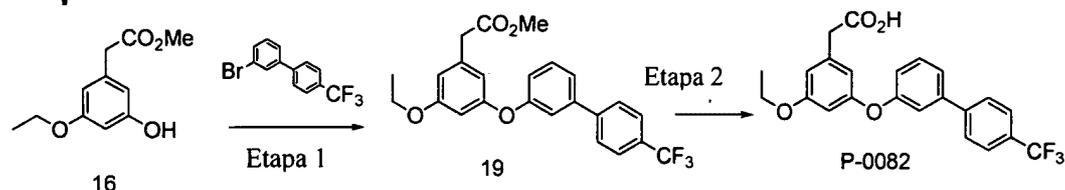
Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0192		Ácido {3-Etóxi-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	386,43	$[M+H]^+ = 387,1$
P-0193		Ácido {3-Etóxi-5-[3-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-benzenosulfonil]-fenil}-acético	442,53	$[M+H]^+ = 443,1$
P-0194		Ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-sulfonil)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	460,93	MS(ESI) $[M+H]^+ = 461,1$
P-0195		Ácido [3-(2'-Metóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	456,51	$[M+H]^+ = 457,1$
P-0196		Ácido [3-(4'-Metóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	456,51	$[M+H]^+ = 457,1$
P-0197		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-sulfonil)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	478,92	$[M+H]^+ = 479,1$
P-0198		Ácido [3-(4'-Etóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	470,54	$[M+H]^+ = 471,5$
P-0199		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	510,48	$[M+H]^+ = 511,9$
P-0200		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	510,48	$[M+H]^+ = 511,5$
P-0201		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(3'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	494,48	$[M+H]^+ = 495,1$
P-0202		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	494,48	$[M+H]^+ = 495,1$
P-0203		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzenosulfonil]-fenil]-acético	457,50	$[M+H]^+ = 458,3$

Cmp. número	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0204		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-fenil]-acético	416,45	[M+H] ⁺ = 417,5
P-0205		Ácido [3-[3-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	472,56	[M+H] ⁺ = 473,1
P-0259		Ácido [3-(4'-Etóxi-bifenil-3-sulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético	454,54	MS(ESI) [M+H] ⁺ = 455,1
P-0260		Ácido [3-Propóxi-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	494,48	[M+H] ⁺ = 495,1
P-0081		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-metóxi-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético	426,49	[M+H] ⁺ = 427,12 [M-H] ⁺ = 425,06

Exemplo 7: Síntese de ácido [3-etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético (P-0082).

Composto **P-0082** foi sintetizado em duas etapas de éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**16**) como mostrado no Esquema 16.

Esquema 16



Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido [3-etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético (19)

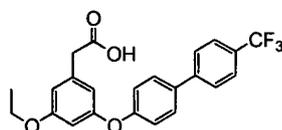
Em um frasco, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**16**, 120 mg, 0,00057 mol, preparado de acordo com a Etapa 1 do Esquema 15, Exemplo 6) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2 mL, 0,02 mol). Carbonato de césio (370 mg, 0,0011 mol), 3-bromo-4'-trifluorometil-bifenila (260 mg, 0,00086 mol), ácido dimetilamino-acético (20 mg, 0,0002 mol) e iodeto de cobre (I) (10 mg, 0,00006 mol) foram adicionados. A mistura foi

aquecida durante a noite a 90°C sob uma atmosfera de argônio depois da qual TLC mostrou conversão completa do material de partida. Acetato de etila foi adicionado seguido por uma mistura de cloreto de amônio / hidróxido de amônio (4:1). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio. Absorvendo-se o material cru sobre sílica, cromatografia rápida com 10-20% de acetato de etila em hexano foi empregada para isolar o composto desejado que foi levado à próxima etapa. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

10 Etapa 2: Preparação de ácido [3-etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético (P-0082)

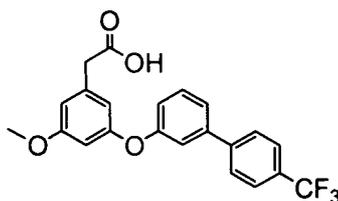
Éster de metila de ácido [3-Etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético (19, 20 mg, 0,00005 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 mL, 0,05 mol). Hidróxido de lítio a 1M em água (1 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi acidificada empregando-se HCl a 1M (pH 1-2) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada da aquosa e seca em sulfato de sódio. Evaporação do solvente sob pressão reduzida proporcionou um óleo. O composto final foi isolado depois da purificação com TLC prep. (5% de metanol em diclorometano). ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 416,39, MS (ESI) [M+H⁺]⁺ = 417,2, [M H⁺]⁻ = 415,0.

Composto **P-0079**, ácido [3-Etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilóxi)-fenil]-acético,



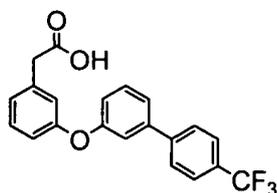
foi preparado seguindo o protocolo do Esquema 16, substituindo 3-bromo-4'-trifluorometil-bifenila com 4-bromo-4'-trifluorometil-bifenila na Etapa 1. Peso molecular calculado 416,39, MS (ESI) [M+H⁺]⁺ = 417,2, [M H⁺]⁻ = 415,0.

Composto **P-0291**, ácido [3-Metóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético,



foi preparado seguindo o protocolo do Esquema 16, substituindo-se éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **16** com éster de metila de ácido (3-hidróxi-5-metóxi-fenil)-acético na Etapa 1. Peso molecular calculado 402,37, MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 403,1$, $[M-H^+]^- = 401,1$.

- 5 Composto **P-0292**, ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético,

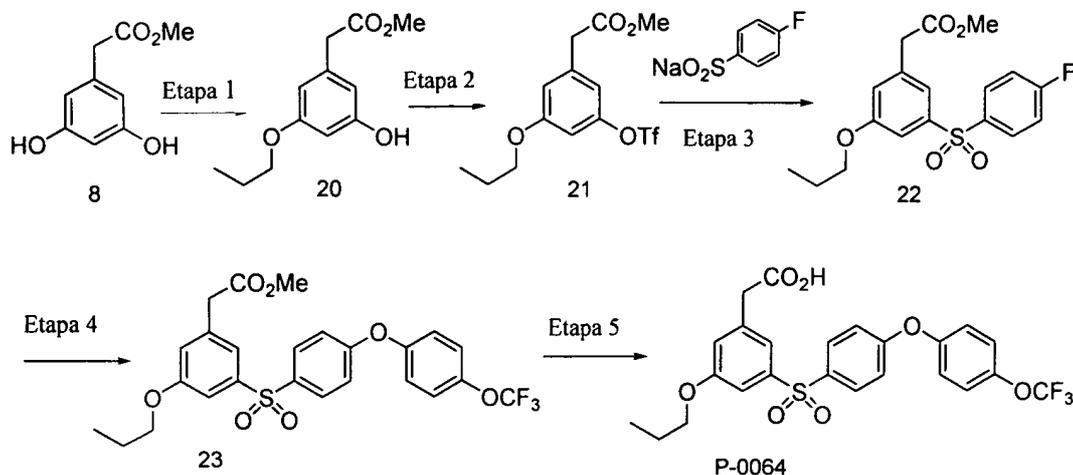


- foi preparado seguindo o protocolo do Esquema 16, substituindo-se éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **16** com éster de metila de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético na Etapa 1. Peso molecular calculado 372,34, MS(ESI) $[M-H^+]^- = 371,1$.

Exemplo 8: Síntese de ácido {3-propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonyl]-fenil}-acético (P-0064).

Composto **P-0064** foi sintetizado em cinco etapas de éster de metila (3,5-diidróxi-fenil)-acético **8** como mostrado no Esquema 17.

15 **Esquema 17**



Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido (3-hidróxi-5-propóxi-fenil)-

acético (20)

Em um frasco, éster de metila de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético (8, 10,376 g, 0,056957 mol) foi dissolvido em 2-butanona (200 mL, 2 mols). Carbonato de potássio (21,5 g, 0,155 mol) foi adicionado em uma porção e

5 1-iodopropano (5,06 mL, 0,0518 mol) foi adicionado em gotas. A reação foi aquecida a 80°C e deixada agitar durante a noite. O sólido foi filtrado e o solvente foi removido. Água e acetato de etila foram adicionados e a solução foi neutralizada empregando-se HCl a 1M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica agrupada foi seca (Na₂SO₄) e absorvida

10 sobre sílica. Cromatografia *rápida* eluindo-se com 20-40% de acetato de etila em hexano proporcionou o composto desejado como um óleo amarelo claro. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto

Etapa 2: Preparação de éster de metila de ácido (3-propóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (21)

15 Em um frasco de base arredondada resfriado a 0°C, éster de metila de ácido (3-hidróxi-5-propóxi-fenil)-acético (20, 2,36 g, 0,0105 mol) foi dissolvido em piridina (35 mL, 0,43 mol). Anidrido trifluorometanossulfônico (4 mL, 0,02 mol) foi adicionado em porções por meio de uma seringa. A reação foi permitida proceder durante 16 horas antes da preparação. A reação

20 foi acidificada com 2-3 mL de HCl concentrado e extraída 4X com éter de etila. As camadas de éter combinadas foram lavadas com HCl a 1N1X, água 1X, salmoura 1X e secas em sulfato de sódio. Evaporação de solvente levou a um óleo marrom que foi empregado na próxima etapa. TLC mostrou o composto desejado como o produto principal. Análise de ¹H RMN mostrou

25 que o triflato 21 é o produto principal (> 90%).

Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido [3-(4-flúor-benzenossulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético (22)

Éster de metila de ácido (3-propóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (21, 129,4 mg, 0,0003633 mol), sal sódico de ácido (4-fluorofenil)sulfínico (116 mg, 0,36 mmol), tolueno (2,7090 mL, 0,025432 mol), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (20 mg, 0,00002 mol), carbonato de céσιο (177,56 mg, 5,4497.10⁻⁴ mol 4 mol) e xantfos (21,02 mg, 3,633.10⁻⁵

30

mol) foram adicionados a um tubo de alta pressão e purgados com nitrogênio antes de selar com uma válvula reguladora de teflon. A mistura foi aquecida durante a noite a 120°C. A reação foi permitida resfriar e diluída com acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e seca em MgSO₄. Solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar o material cru que foi purificado empregando-se cromatografia de placa prep. (7:3 de hexano: acetato de etila). O composto desejado foi isolado e ¹H RMN foi consistente com a estrutura de composto. MS (ESI) [M+H]⁺ = 367,2.

10 Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido 3-propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil-acético (23)

Éster de metila de ácido [3-(4-Flúor-benzenossulfonil)-5-propóxi-fenil]-acético (22, 24 mg, 0,000066 mol) foi dissolvido em dimetil sulfóxido (0,5 mL, 0,007 mol) e carbonato de potássio (10 mg, 0,000072 mol) e 4-trifluorometóxi-fenol (9,4 µL, 0,000072 mol) foram adicionados em um vaso de reação de micro-ondas. Esta mistura foi aquecida a 120°C durante 10 minutos. O solvente foi removido secando-se por congelamento durante a noite. Acetato de etila e água foram adicionados ao material cru e as camadas separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca com sulfato de sódio. O material cru foi purificado por meio de TLC prep. (hexano:acetato de etila 7:3). ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. MS (ESI) [M+H]⁺ = 525,2.

20 Etapa 5: Preparação de ácido {3-propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético (P-0064)

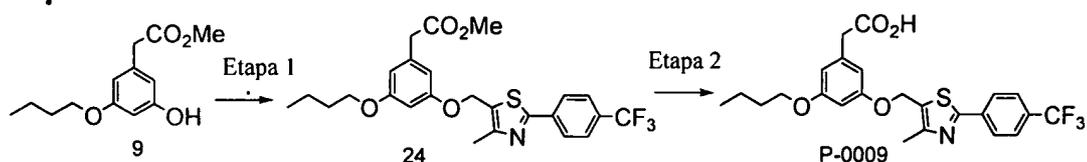
25 Éster de metila de ácido 3-propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil-acético (23, 20,000 mg, 3,8131.10⁻⁵ mol), hidróxido de lítio (1M, 0,30 mL) e tetra-hidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) foram adicionados a um frascote pequeno e a mistura de reação foi agitada durante 3 dias em condições ambientes. A reação foi acidificada com HCl a 1M e diluída com água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e seca em MgSO₄ e concentrada em pressão reduzida para obter um sólido esbranquiçado (11 mg). ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso mo-

lecular calculado 510,48, MS (ESI) $[M+H]^+ = 511,2$.

Exemplo 9: Síntese de ácido {3-butóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético (P-0009).

Composto **P-0009** foi sintetizado em duas etapas de éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **9** como mostrado no Esquema 18.

Esquema 18



Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido {3-butóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético (24)

Em um frasco, éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**9**, 103 mg, 0,000432 mol, preparado de acordo com a Etapa 1 do Esquema 14, Exemplo 5) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 mL, 0,05 mol). Carbonato de potássio (180 mg, 0,0013 mol) e 5-(clorometil)-4-metil-2-[4-(trifluorometil) fenil]-1,3-tiazol (0,21 g, 0,00073 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 5 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água e acetato de etila. A mistura foi acidificada com HCl a 1M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram secas com sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O material cru foi absorvido sobre sílica e purificado por cromatografia *rápida* com solvente de 100% de hexano, em seguida 10% de acetato de etila em hexano. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de ácido {3-butóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético (P-0009)

Em um frasco, éster de metila de ácido {3-butóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético (**24**, 101 mg, 0,000205 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 mL, 0,06 mol). Hidróxido de potássio a 1M em água (2 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi acidificada com HCl a 1M e a fase a-

quosa foi extraída com acetato de etila 3X. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada. Uma impureza pequena foi vista por ^1H RMN. O produto também foi purificado em placa de TLC prep., eluindo-se com 5% de metanol em diclorometano. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 479,52, MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 480,2$; $[\text{M}-\text{H}^+]^- = 478,2$.

Compostos adicionais foram preparados opcionalmente substituindo-se o 5-(clorometil)-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol com um composto de cloroalquila apropriado na Etapa 1, e/ou opcionalmente substituindo-se o éster de metila de ácido (3-butóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **9** com um éster de metila de ácido acético apropriado na Etapa 1, onde o éster de metila de ácido acético é preparado de acordo com a Etapa 1 do Esquema 14, Exemplo 5 substituindo-se 1-iodobutano com um composto de iodoalquila apropriado. A Tabela 8 seguinte indica os compostos de cloroalquila e éster de metila de ácido acético apropriados e empregados na Etapa 1 para o composto indicado.

Tabela 8

Número de cmp.	Éster de metila de ácido acético	Composto de cloroalquila
P-0001	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	1-[4-(3-cloro-propóxi)-2-hidróxi-3-propil-fenil]-etanona
P-0007	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	clorometil-benzeno
P-0008	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	2-cloro-etil-benzeno
P-0010	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	4-(2-cloro-etil)-5-metil-2-fenil-oxazol
P-0012	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	5-clorometil-2-fenóxi-piridina
P-0013	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	4-clorometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol
P-0014	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	1-(2-cloro-etil)-4-trifluorometil-benzeno
P-0015	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	1-(2-cloro-etil)-3-trifluorometil-benzeno
P-0016	3,5-diidróxi-fenila	5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol
P-0017	3-butóxi-5-hidróxi-fenila	1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzeno
P-0018	3-ciclopropilmetóxi-5-hidróxi-fenila	5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol
P-0019	3-etóxi-5-hidróxi-fenila	5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

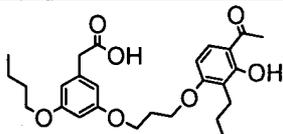
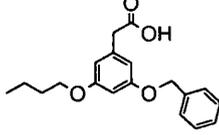
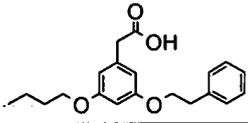
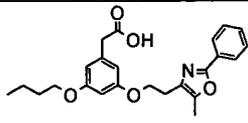
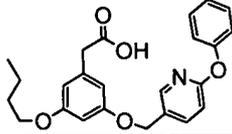
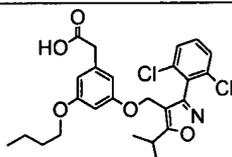
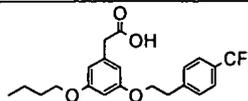
Tabela 8 Continuação

Número de cmp.	Éster de metila de ácido acético	Composto de cloroalquila
P-0020	3-hidróxi-5-isopropóxi-fenila	5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol
P-0021	3-hidróxi-5-(2-metóxi-etóxi)-fenila	5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol
P-0046 *	3-hidróxi-4-metóxi-fenila	1-[4-(3-cloro-propóxi)-2-hidróxi-3-propil-fenil]-etanona
P-0047	3-hidróxi-4-metóxi-fenila	1-[4-(3-cloro-propóxi)-2-hidróxi-3-propil-fenil]-etanona

* Éster de metila isolado depois da Etapa 1.

As estruturas do composto, nomes e resultados de espectrometria de massa para estes compostos são fornecidos na seguinte Tabela 9.

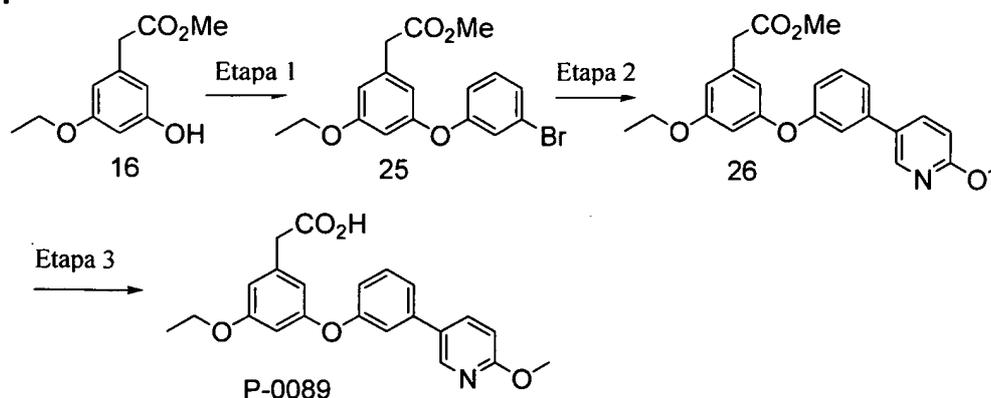
5 Tabela 9

Número do Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0001		Ácido {3-[3-(4-Acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-5-butóxi-fenil}-acético	458,55	[M+H ⁺] ⁺ = 459,2 [M-H ⁺] ⁻ = 457,2
P-0007		Ácido (3-Benzilóxi-5-butóxi-fenil)-acético	314,38	[M+H ⁺] ⁺ = 315,2 [M-H ⁺] ⁻ = 313,2
P-0008		Ácido (3-Butóxi-5-fenilóxi-fenil)-acético	328,41	[M+H ⁺] ⁺ = 329,2 [M-H ⁺] ⁻ = 327,2
P-0010		Ácido {3-Butóxi-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etóxi]-fenil}-acético	409,48	[M+H ⁺] ⁺ = 410,2 [M-H ⁺] ⁻ = 408,2
P-0012		Ácido [3-Butóxi-5-(6-fenóxi-piridin-3-ilmetóxi)-fenil]-acético	407,46	[M+H ⁺] ⁺ = 408,3 [M-H ⁺] ⁻ = 406,2
P-0013		Ácido {3-Butóxi-5-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-iso-propil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-acético	492,40	[M+H ⁺] ⁺ = 492,2 [M-H ⁺] ⁻ = 490,2
P-0014		Ácido {3-Butóxi-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etóxi]-fenil}-acético	396,40	[M-H ⁺] ⁻ = 395,2

Número do Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0015		Ácido {3-Butóxi-5-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-fenil}-acético	396,40	[M-H ⁺] ⁻ = 395,2
P-0016		Ácido {3,5-bis-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético	678,67	[M+H ⁺] ⁺ = 679,4 [M-H ⁺] ⁻ = 677,4
P-0017		Ácido {3-Butóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzilóxi]-fenil}-acético	474,47	[M-H ⁺] ⁻ = 473,3
P-0018		{3-Ciclopropila de ácido metóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético	477,50	[M+H ⁺] ⁺ = 478,3 [M-H ⁺] ⁻ = 476,3
P-0019		Ácido {3-Etóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético	451,46	[M+H ⁺] ⁺ = 452,3 [M-H ⁺] ⁻ = 450,2
P-0020		Ácido {3-Isopropóxi-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético	465,49	[M+H ⁺] ⁺ = 466,4 [M-H ⁺] ⁻ = 464,3
P-0021		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetóxi]-fenil}-acético	481,49	[M+H ⁺] ⁺ = 482,2 [M-H ⁺] ⁻ = 480,2
P-0046		Éster de metila de ácido {3-[3-(4-Acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-4-metóxi-fenil}-acético	430,49	[M+H ⁺] ⁺ = 431,29
P-0047		Ácido {3-[3-(4-Acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propóxi]-4-metóxi-fenil}-acético	416,47	[M-H ⁺] ⁻ = 415; [M+H ⁺] ⁺ = 417

Exemplo 10: Síntese de ácido {3-etóxi-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-fenil}-acético (P-0089).

Composto P-0089 foi sintetizado em três etapas de éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético 16 como mostrado no Esquema

Esquema 19

Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido [3-(3-bromo-fenóxi)-5-etóxi-fenil]-acético (25)

Em uma solução de éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**16**, 200 mg, 0,001 mol, preparado de acordo com a Etapa 1 do Esquema 15, Exemplo 6) dissolvido em 1,4-dioxano (3 mL, 0,04 mol), carbonato de céσιο (620 mg, 0,0019 mol), 1-bromo-3-iodo-benzeno (180 μ L, 0,0014 mol), ácido dimetilamino-acético (30 mg, 0,0003 mol) e iodeto de cobre (I) (20 mg, 0,0001 mol) foram adicionados. A mistura foi aquecida durante a noite a 90°C sob uma atmosfera de argônio. A reação foi diluída com uma mistura de cloreto de amônio: hidróxido de amônio 4:1 e extraída com acetato de etila 3X. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida e absorvidas sobre sílica para cromatografia rápida. Empregando-se um gradiente de 10-20% de acetato de etila em hexanos, o composto puro **25** foi isolado. ^1H RMN foi consistente com o composto desejado: MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 417,2$ $[\text{M}-\text{H}^+]^- = 365,1$, 367,1.

Etapa 2: Preparação de éster de metila de ácido [3-(3-bromo-fenóxi)-5-etóxi-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-fenil]-acético (26)

Em uma solução de éster de metila de ácido [3-(3-bromo-fenóxi)-5-etóxi-fenil]-acético (**25**, 71 mg, 0,00019 mol) em tetra-hidrofurano (5 mL, 0,07 mol) foi adicionado ácido 2-metoxipiridil borônico (44 mg, 0,00029 mol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (1:1) (**16** mg, 0,000019 mol) e carbonato de potássio a 1M em água (0,6 mL). A reação foi agitada durante a noite a 90°C. Depois do resfriamen-

to, água foi adicionada para diluir a reação. A reação foi extraída com acetato de etila 3X. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 1X e secas em sulfato de sódio. Depois da concentração sob pressão reduzida, o produto cru foi absorvido sobre sílica e purificado por meio de
5 cromatografia *rápida* com um gradiente de 10-20% de acetato de etila em hexanos para isolar o composto desejado como um óleo claro. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 3: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-fenil}-acético (P-0089)

10 Em um frasco, éster de metila de ácido 3-etóxi-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-fenil-acético **26** foi dissolvido em THF (3 ml), 1mL de LiOH (1M) foi da mesma forma adicionado e a reação agitada durante a noite em condições ambientes. A reação foi acidificada em pH 1-2 com HCl a 1M. A reação foi extraída com acetato de etila 2X e as camadas orgânicas combi-
15 nadas foram secas em Na₂SO₄, concentradas sob pressão reduzida e purificadas em placa de TLC prep. com 5% de metanol em diclorometano. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 379,41, MS (ESI) [M-H⁺]⁺ = 380,2, [M-H⁺]⁻ = 379,1.

Compostos adicionais foram preparados opcionalmente substituindo-se o ácido 2-metoxipiridil borônico com um composto de ácido borônico apropriado na Etapa 2, e/ou opcionalmente substituindo-se o éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético **16** com um éster de metila de ácido acético apropriado na Etapa 1, onde o éster de metila de ácido acético é
20 preparado de acordo com a Etapa 1 do Esquema 15, Exemplo 6 substituindo-se iodoetano com um composto de iodoalquila apropriado. A Tabela 10
25 seguinte indica os compostos de ácido borônico e éster de metila de ácido acético apropriados empregados na Etapa 1 e 2, respectivamente, para o composto indicado:

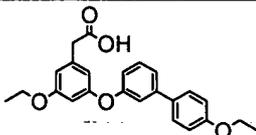
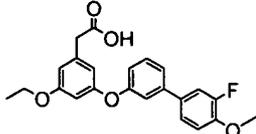
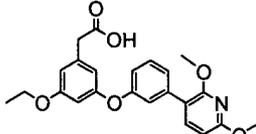
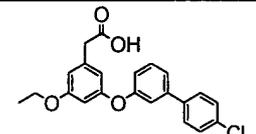
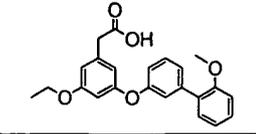
Tabela 10

Número de cmp.	Éster de metila de ácido acético	Ácido borônico
P-0087	3-etóxi-5-hidróxi-fenila	4-etóxi-fenila
P-0090	""	3-flúor-4-metóxi-fenila
P-0091	""	2,6-dimetóxi-piridin-3-ila
P-0097	""	4-cloro-fenila
P-0098	""	2-metóxi-fenila
P-0099	""	4-metóxi-fenila
P-0100	""	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0101	""	2-trifluorometil-fenila
P-0102	""	3-trifluorometóxi-fenila
P-0103	""	4-trifluorometóxi-fenila
P-0104	""	3-trifluorometil-fenila
P-0122	3-hidróxi-5-propóxi-fenila	4-cloro-fenila
P-0123	""	2-metóxi-fenila
P-0124	""	4-metóxi-fenila
P-0125	""	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0126	""	2-trifluorometil-fenila
P-0127	""	4-etóxi-fenila
P-0128	""	3-trifluorometóxi-fenila
P-0129	""	4-trifluorometóxi-fenila
P-0130	""	3-trifluorometil-fenila
P-0131	""	6-metóxi-piridin-3-ila
P-0132	""	3-flúor-4-metóxi-fenila
P-0133	""	2,4-dimetóxi-pirimidin-5-ila
P-0234	3-hidróxi-5-(2-metóxi-etóxi)-fenila	1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ila
P-0257	""	2,4-dimetóxi-pirimidin-5-ila
P-0160	3-ciclopropilmetóxi-5-hidróxi-fenila	2-metóxi-fenila
P-0161	""	4-metóxi-fenila
P-0162	""	4-cloro-fenila
P-0163	""	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0164	""	2-trifluorometil-fenila
P-0165	""	4-etóxi-fenila
P-0166	""	3-trifluorometóxi-fenila
P-0167	""	4-trifluorometóxi-fenila
P-0168	""	3-trifluorometil-fenila
P-0169	""	4-trifluorometil-fenila
P-0170	""	6-metóxi-piridin-3-ila
P-0171	""	3-flúor-4-metóxi-fenila
P-0172	""	1-metil-1H-pirazol-4-ila
P-0173	""	1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ila
P-0174	""	1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-ila
P-0176	3-etóxi-5-hidróxi-fenila	1H-pirazol-4-ila
P-0177	""	1-metil-1H-pirazol-4-ila
P-0178	""	1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ila
P-0179	""	1-isobutil-1H-pirazol-4-ila
P-0180	""	1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-ila
P-0181	3-hidróxi-5-propóxi-fenila	4-trifluorometil-fenila

Número de cmp.	Éster de metila de ácido acético	Ácido borônico
P-0182	""	1H-pirazol-4-ila
P-0183	""	1-metil-1H-pirazol-4-ila
P-0184	""	1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ila
P-0185	""	1-isobutil-1H-pirazol-4-ila
P-0186	""	1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-ila
P-0209	3-hidróxi-5-(2-metóxi-etóxi)-fenila	1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-ila
P-0210	""	1-isobutil-1H-pirazol-4-ila
P-0211	""	6-metóxi-piridin-3-ila
P-0218	""	4-cloro-fenila
P-0219	""	2-metóxi-fenila
P-0220	""	4-metóxi-fenila
P-0221	""	3-cloro-4-flúor-fenila
P-0222	""	2-trifluorometil-fenila
P-0223	""	4-etóxi-fenila
P-0224	""	3-trifluorometóxi-fenila
P-0225	""	4-trifluorometóxi-fenila
P-0226	""	3-trifluorometil-fenila
P-0227	""	4-trifluorometil-fenila
P-0228	""	3-flúor-4-metóxi-fenila
P-0231	""	1H-pirazol-4-ila
P-0232	""	1-metil-1H-pirazol-4-ila

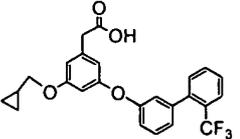
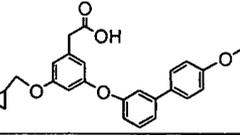
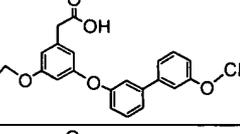
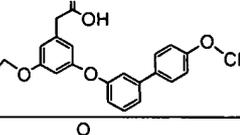
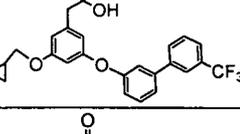
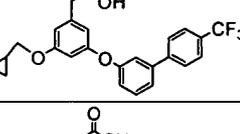
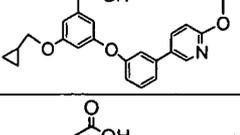
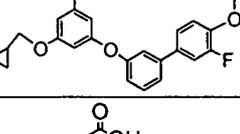
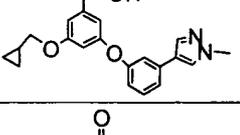
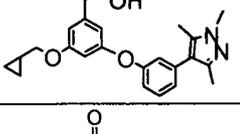
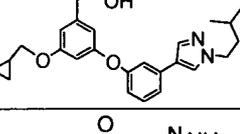
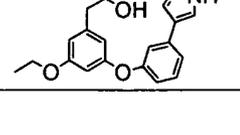
As estruturas do composto, nomes e resultados de espectrometria de massa para estes compostos são fornecidos na seguinte Tabela 11.

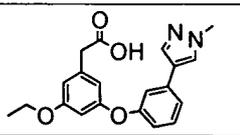
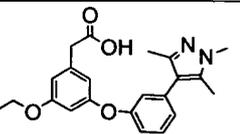
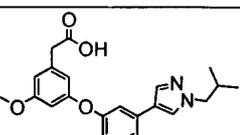
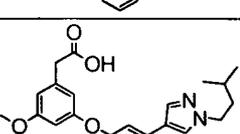
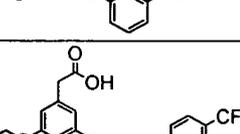
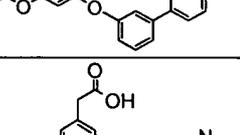
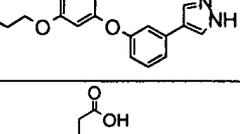
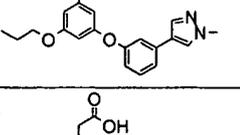
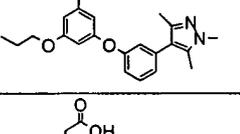
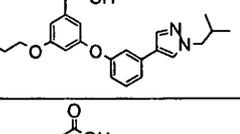
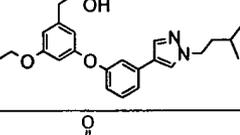
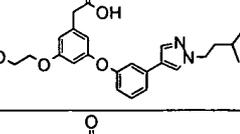
Tabela 11

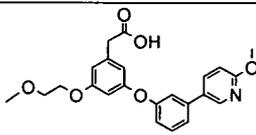
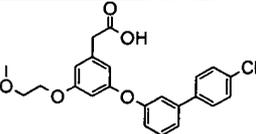
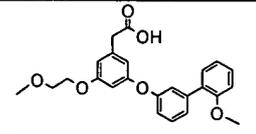
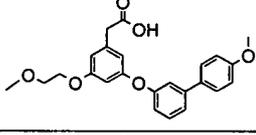
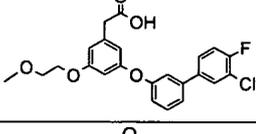
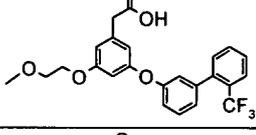
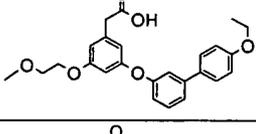
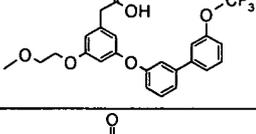
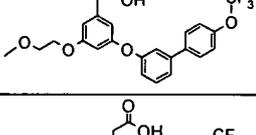
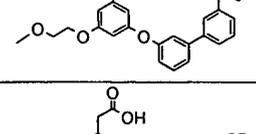
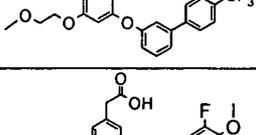
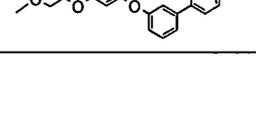
Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0087		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-etóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	392,45	[M-H ⁺] ⁺ = 393,1, 391,1,
P-0090		Ácido [3-Etóxi-5-(3'-flúor-4'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	396,41	[M+H ⁺] ⁺ = 397,2 [M-H ⁺] ⁺ = 395,1
P-0091		Ácido {3-[3-(2,6-Dimetóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-5-etóxi-fenil}-acético	409,44	[M+H ⁺] ⁺ = 410,2 [M-H ⁺] ⁺ = 408,1
P-0097		Ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-ilóxi)-5-etóxi-fenil]-acético	382,84	[M+H ⁺] ⁺ = 383,1
P-0098		Ácido [3-Etóxi-5-(2'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	378,42	[M+H ⁺] ⁺ = 379,1

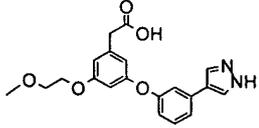
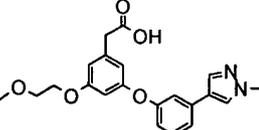
Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0099		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	378,42	$[M+H^+]^+ = 379,1$
P-0100		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-ilóxi)-5-etóxi-fenil]-acético	400,83	$[M+H^+]^+ = 401,1$
P-0101		Ácido [3-Etóxi-5-(2'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	416,39	$[M+H^+]^+ = 417,5$
P-0102		Ácido [3-Etóxi-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	432,39	$[M+H^+]^+ = 433,1$
P-0103		Ácido [3-Etóxi-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	432,39	$[M+H^+]^+ = 433,1$
P-0104		Ácido [3-Etóxi-5-(3'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	416,39	$[M+H^+]^+ = 417,1$
P-0122		Ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-ilóxi)-5-propóxi-fenil]-acético	396,87	$[M+H^+]^+ = 397,1$
P-0123		Ácido [3-(2'-Metóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-propóxi-fenil]-acético	392,45	$[M+H^+]^+ = 393,1$
P-0124		Ácido [3-(4'-Metóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-propóxi-fenil]-acético	392,45	$[M+H^+]^+ = 393,1$
P-0125		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-ilóxi)-5-propóxi-fenil]-acético	414,86	$[M+H^+]^+ = 415,1$
P-0126		Ácido [3-Propóxi-5-(2'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	430,42	$[M+H^+]^+ = 431,1$
P-0127		Ácido [3-(4'-Etóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-propóxi-fenil]-acético	406,48	$[M+H^+]^+ = 407,1$

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0128		Ácido [3-Propóxi-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	446,42	$[M+H]^+ = 447,1$
P-0129		Ácido [3-Propóxi-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	446,42	$[M+H]^+ = 447,1$
P-0130		Ácido [3-Propóxi-5-(3'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	430,42	$[M+H]^+ = 431,1$
P-0131		Ácido {3-[3-(6-Metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-5-propóxi-fenil}-acético	393,44	$[M+H]^+ = 394,3$
P-0132		Ácido [3-(3'-Flúor-4'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-propóxi-fenil]-acético	410,44	$[M+H]^+ = 411,1$
P-0133		Ácido {3-[3-(2,4-Dimetóxi-pirimidin-5-il)-fenóxi]-5-propóxi-fenil}-acético	424,45	$[M+H]^+ = 425,1$
P-0234		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	410,47	$[M+H]^+ = 411,1$
P-0257		Ácido [3-[3-(2,4-Dimetóxi-pirimidin-5-il)-fenóxi]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	440,45	$[M+H]^+ = 441,1$
P-0160		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(2'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	404,46	$[M+H]^+ = 405,5$
P-0161		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(4'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	404,46	$[M+H]^+ = 405,5$
P-0162		Ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-ilóxi)-5-ciclopropilmetóxi-fenil]-acético	408,88	$[M+H]^+ = 409,1$
P-0163		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-ilóxi)-5-ciclopropilmetóxi-fenil]-acético	426,87	$[M+H]^+ = 427,1$

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0164		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(2'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	442,43	$[M+H]^+ = 443,1$
P-0165		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(4'-etóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	418,49	$[M+H]^+ = 419,1$
P-0166		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	458,43	$[M+H]^+ = 459,1$
P-0167		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	458,43	$[M+H]^+ = 459,1$
P-0168		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(3'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	442,43	$[M+H]^+ = 443,1$
P-0169		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	442,43	$[M+H]^+ = 443,1$
P-0170		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-fenil]-acético	405,45	$[M+H]^+ = 406,3$
P-0171		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-(3'-flúor-4'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	422,45	$[M+H]^+ = 423,1$
P-0172		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil]-acético	378,43	$[M+H]^+ = 379,1$
P-0173		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-[3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil]-acético	406,48	$[M+H]^+ = 407,1$
P-0174		Ácido [3-Ciclopropilmetóxi-5-[3-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-fenóxi]-fenil]-acético	434,53	$[M+H]^+ = 435,1$
P-0176		Ácido [3-Etóxi-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil]-acético	338,36	$[M+H]^+ = 339,1$

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0177		Ácido {3-Etóxi-5-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	352,39	[M+H ⁺] ⁺ = 353,1
P-0178		Ácido {3-Etóxi-5-[3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	380,44	[M+H ⁺] ⁺ = 381,1
P-0179		Ácido {3-Etóxi-5-[3-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	394,47	[M+H ⁺] ⁺ = 395,1
P-0180		Ácido (3-Etóxi-5-[3-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-fenóxi]-fenil)-acético	408,50	[M+H ⁺] ⁺ = 409,1
P-0181		Ácido [3-Propóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	430,42	[M+H ⁺] ⁺ = 431,1
P-0182		Ácido {3-Propóxi-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	352,39	[M+H ⁺] ⁺ = 353,1
P-0183		Ácido {3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-5-propóxi-fenil}-acético	366,41	[M+H ⁺] ⁺ = 367,1
P-0184		Ácido {3-Propóxi-5-[3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	394,47	[M+H ⁺] ⁺ = 395,1
P-0185		Ácido {3-[3-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-5-propóxi-fenil}-acético	408,50	[M+H ⁺] ⁺ = 409,1
P-0186		Ácido (3-[3-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-fenóxi]-5-propóxi-fenil)-acético	422,52	[M+H ⁺] ⁺ = 423,1
P-0209		(Ácido 3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-fenóxi]-fenil)-acético	438,52	[M+H ⁺] ⁺ = 439,1
P-0210		Ácido [3-[3-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	424,49	[M+H ⁺] ⁺ = 425,1

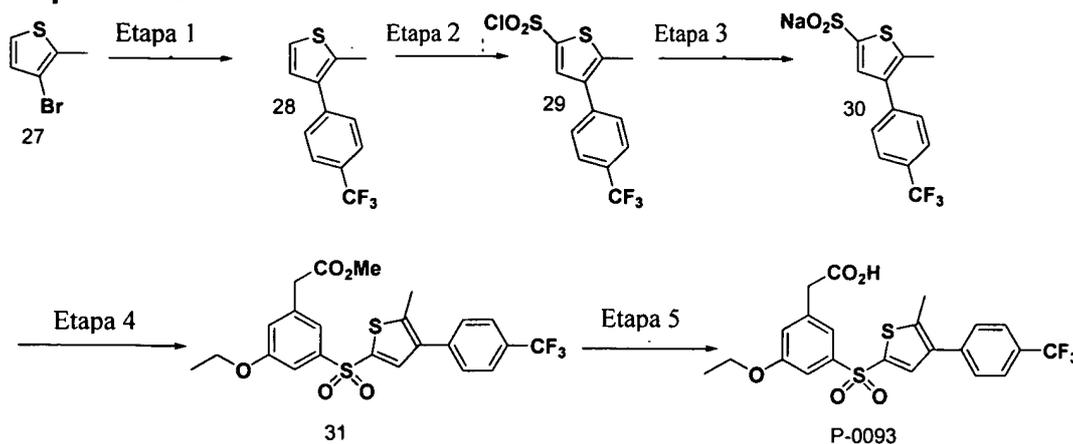
Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0211		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-fenóxi]-fenil]-acético	409,44	$[M+H]^+ = 410,3$
P-0218		Ácido [3-(4'-cloro-bifenil-3-ilóxi)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	412,87	$[M+H]^+ = 413,1$
P-0219		Ácido [3-(2'-Metóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	408,45	$[M+H]^+ = 409,1$
P-0220		Ácido [3-(4'-Metóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	408,45	$[M+H]^+ = 409,1$
P-0221		Ácido [3-(3'-cloro-4'-flúor-bifenil-3-ilóxi)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	430,86	$[M+H]^+ = 431,1$
P-0222		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(2'-triflúor-metil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	446,42	$[M+H]^+ = 447,1$
P-0223		Ácido [3-(4'-Etóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	422,47	$[M+H]^+ = 423,1$
P-0224		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(3'-trifluorometóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	462,42	$[M+H]^+ = 463,1$
P-0225		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(4'-triflúor-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	462,42	$[M+H]^+ = 463,1$
P-0226		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(3'-triflúor-metil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	446,42	$[M+H]^+ = 447,1$
P-0227		Ácido [3-(2-Metóxi-etóxi)-5-(4'-triflúor-metil-bifenil-3-ilóxi)-fenil]-acético	446,42	$[M+H]^+ = 447,1$
P-0228		Ácido [3-(3'-Flúor-4'-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-5-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-acético	426,44	$[M+H]^+ = 427,1$

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medida
P-0231		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	368,39	[M+H ⁺] ⁺ = 369,1
P-0232		Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenóxi]-fenil}-acético	382,41	[M+H ⁺] ⁺ = 383,1

Exemplo 11: Síntese de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0093).

Composto P-0093 foi sintetizado em cinco etapas como mostrado no Esquema 20.

5 Esquema 20



Etapa 1: Preparação de 2-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno (28)

Em um tubo de teste de micro-ondas, 2-metil-3-bromotiofeno (27, 130,0 mg, 0,0007342 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico (189 mg, 0,000995 mol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,000009 mol) e K₂CO₃ a 1N (0,3mL) foi agitado em 1,2-etanodiol (3 mL, 0,05 mol). O vaso de reação foi aquecido a 98°C durante 30 minutos, em seguida um adicional de 20 minutos em força de 300 watts. A reação foi transferida para um frasco de base arredondada e o solvente foi removido por meio de azeotropação com acetato de etila em um óleo. O material cru foi em seguida absorvido sobre sílica e purificado por meio de cromatografia rápida com um gradiente de 10-20% de acetato de etila em hexano para isolar o composto desejado.

¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de cloreto de 5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-sulfonila (29)

Em um frasco de base arredondada seco, ácido de clorosulfônico (620 mg, 0,0053 mol) foi dissolvido em diclorometano (10 mL, 0,2 mol). O frasco foi colocado em um banho de gelo e resfriado durante 10-15 minutos sob um fluxo de argônio suave. Pentacloreto de fósforo (410 mg, 0,0020 mol) foi adicionado e a reação agitada vigorosamente. A solução foi agitada até que o pentacloreto de fósforo dissolvesse completamente, depois do qual, 2-metil-3-(4-trifluorometilfenil)tiofeno (28, 4,00E2 mg, 0,00165 mol) dissolvido em 3 mL de diclorometano foi adicionado em uma porção à reação. A cor da reação tornou-se de amarelo para verde-escuro. Depois de 3 horas, a reação foi derramada em uma mistura de gelo/água e agitada até todo o gelo derreter. A reação foi derramada em um funil separador e a reação foi extraída com diclorometano (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 10 mL), 1X com salmoura (15 mL) e secas em MgSO₄. Solvente foi evaporado sob pressão reduzida e absorvido sobre sílica. Cromatografia rápida com um gradiente de 0 - 30% de acetato de etila em hexanos levou ao isolamento do composto desejado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 3: Preparação de sal sódico de ácido 5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfínico (30)

Em um frasco de base arredondada, sulfito de sódio (308 mg, 0,00244 mol) foi dissolvido em água (13 mL, 0,72 mol). O frasco foi colocado em um banho de óleo, pré-aquecido a 90°C. A reação foi agitada durante 20 minutos até que todo o sulfito de sódio dissolvesse. Bicarbonato de sódio (105 mg, 0,00125 mol) e cloreto de 5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)tiofeno-2-sulfonila (29, 356,0 mg, 0,001045 mol) foram adicionados simultaneamente ao frasco e a reação aquecida a 103°C durante 4 horas. O frasco foi resfriado em temperatura ambiente e liofilizado durante 2 dias. Etanol (40 mL) foi adicionado ao sal e o vaso aquecido a 100°C durante 40 minutos e submetido à filtração de gravidade quente. O sal foi enxaguado generosamente com etanol quente. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para proporcio-

nar o sal sódico de ácido 5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfínico **30** como um sólido branco.

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (31)

5 Em um vaso de reação com tampa de atarraxar, éster de metila de ácido 3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil-acético (17, 110 mg, 0,00032 mol, preparado como na Etapa 2 do Esquema 15, Exemplo 6), sal sódico de ácido 5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfínico (**30**, 130 mg, 0,00041 mol), xantfos (10 mg, 0,00002 mol) e carbonato de césio (245
10 mg, 0,000752 mol) foram dissolvidos em tolueno (6 mL, 0,06 mol). O vaso de reação foi purgado com argônio durante 3-5 minutos e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (10 mg, 0,00001 mol) foi adicionado e a reação foi tampada e colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C. A reação foi aquecida durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O
15 produto cru foi purificado por meio de placa de TLC prep., empregando-se 20% de acetato de etila em hexanos para isolar o composto desejado como um óleo. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 5: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0093)

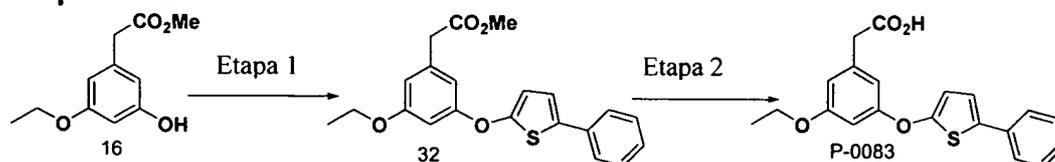
20 Em um frasco, éster de metila de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético **31** foi dissolvido em uma mistura de 3 mL de tetra-hidrofurano/LiOH a 1N (4:1) e a reação agitada vigorosamente durante 4 horas. A reação foi acidificada adicionando-se HCl a 1N(pH 1-2) e a reação foi extraída com acetato de etila (3X). As camadas
25 orgânicas foram secas em MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto cru foi submetido à purificação de placa de TLC prep., eluindo-se com 3% de metanol em clorofórmio para isolar o composto desejado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto: Peso molecular calculado 484,51, MS(ESI) [M-H⁺] = 484,21.

30 **Exemplo 12: Síntese de ácido [3-etóxi-5-(5-fenil-tiofen-2-ilóxi)-fenil]-acético (P-0083).**

Composto **P-0083** foi sintetizado em duas etapas como mostra-

do no Esquema 21.

Esquema 21



Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido [3-etóxi-5-(5-fenil-tiofen-2-ilóxi)-fenil]-acético (31)

5 Em um frasco, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-hidróxi-fenil)-acético (**16**, 120 mg, 0,00057 mol, preparado como na Etapa 1 do Esquema 15, Exemplo 6) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2 mL, 0,02 mol). Carbonato de césio (370 mg, 0,0011 mol), 2-bromo-5-fenil-tiofeno (2,00 mg, 0,00086 mol), ácido dimetilamino-acético (20 mg, 0,0002 mol) e iodeto de cobre (I) (10 mg, 0,00006 mol) foram combinados e agitados durante a noite a 90°C sob uma atmosfera de argônio. Depois do resfriamento, a reação foi diluída com acetato de etila, seguido por uma mistura de cloreto de amônio: hidróxido de amônio 4:1. As camadas foram separadas, a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material cru foi absorvido sobre sílica e purificado por meio de cromatografia rápida com um gradiente de 10-20% de acetato de etila em hexanos para produzir o composto desejado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de ácido [3-etóxi-5-(5-fenil-tiofen-2-ilóxi)-fenil]-acético (P-0083)

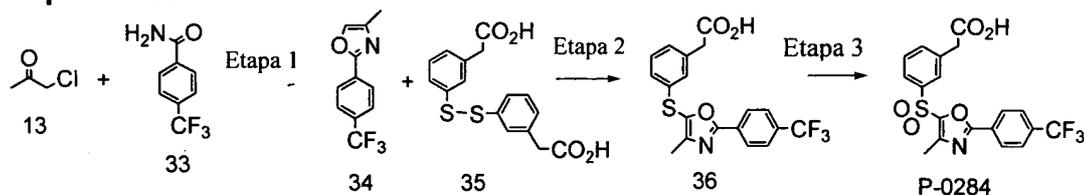
20 Em um frasco, éster de metila de ácido [3-etóxi-5-(5-fenil-tiofen-2-ilóxi)-fenil]-acético (**31**, 20 mg, 0,00005 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 mL, 0,05 mol). Hidróxido de lítio a 1M em água (1 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi diluída primeiro com acetato de etila e acidificada empregando-se HCl a 1M em pH 1-2. As camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto cru **P-0083** foi purificado por meio de TLC prep. eluindo-se com 5% de metanol em diclorometano para proporcionar o composto desejado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 354,42,

MS (ESI) $[M+H]^+ = 355,1$ $[M-H]^- = 353,0$.

Exemplo 13: Síntese de ácido 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-sulfonil]-fenil-acético (P-0284).

5 Composto **P-0284** foi sintetizado em três etapas como mostrado no Esquema 22.

Esquema 22



Etapa 1: Preparação de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (34)

4-Trifluorometil-benzamida (**33**, 1,00 g, 0,00529 mol) foi posto em um vaso de reação de micro-ondas junto com cloroacetona (**13**, 20 mL, 0,2 mol). A mistura foi aquecida a 120°C durante 40 minutos no micro-ondas. Material de partida ainda permaneceram. O solvente foi evaporado e os produtos de reação crus colocados em sílica e purificados por meio de cromatografia rápida (acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto **34**. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

15 Etapa 2: Preparação de ácido 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilsulfanil]-fenil-acético (36)

4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (**34**, 200 mg, 0,0009 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 mL, 0,06 mol). A mistura foi resfriada a -76°C. Sec-butillítio em hexano (1,4M, 2200 µL) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada durante 20 minutos. Ácido [3-(3-carboximetil-fenildi-sulfanil)-fenil]-acético (**35**, 210 mg, 0,00063 mol) em tetra-hidrofurano foi adicionado lentamente à solução. A mistura foi permitida alcançar a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e acidificada empregando-se HCl a 1M. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico agrupado foi seco com sulfato de sódio e concentrado em vacuo. Os produtos de reação foram purificados empregando-se cromatografia rápida (acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto **36**. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. MS(ESI) $[M+H]^+ = 394,1$, $[M-H]^- = 392$.

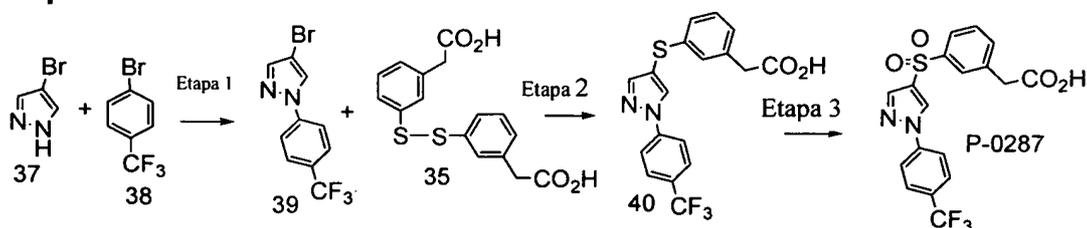
Etapa 3: Preparação de ácido 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilsulfonil]-fenil-acético (P-0284)

Ácido 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilsulfonil]-fenil-acético (**36**, 20 mg, 0,00005 mol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL, 0,02 mol). Ácido m-cloroperbenzoico (**29** mg, 0,00017 mol) foi adicionado e a mistura agitada durante a noite em temperatura ambiente. TLC mostrou uma mancha com R_f idêntico ao material de partida, espectrometria de massa mostrou a massa do composto desejado. A mistura foi concentrada e dissolvida em metanol. O composto desejado foi purificado utilizando-se HPLC prep. de fase reversa. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 425,38, MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,0$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 424,0$.

Exemplo 14: Síntese de ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-sulfonil]-fenil}-acético (P-0287) e compostos relacionados.

Composto P-0287 foi sintetizado em três etapas como mostrado no Esquema 23.

Esquema 23



Etapa 1: Preparação de 4-bromo-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol (39)

Em um frasco de base arredondada (seca por chama e sob uma condição inerte) 1-bromo-4-trifluorometil benzeno (**38**, 2,0 g, 0,0089 mol), salicilaldoxima (40 mg, 0,0003 mol), carbonato de césio (6 g, 0,02 mol), óxido de cobre(I) (44 mg, 0,00031 mol) e 4-bromopirazol (**37**, 2,0 g, 0,013 mol) foram combinados em acetonitrila (15 mL, 0,21 mol). A mistura combinada foi aquecida a 110°C durante 3 dias. A reação crua foi filtrada empregando-se um funil Buchner. O filtrado foi reduzido à metade do volume original e sílica foi adicionado, em seguida, o solvente foi completamente removido por rotoevaporação. Cromatografia rápida foi realizada com um solvente de gradiente (0 a 35% de acetato de etila/hexanos) para obter o composto de desejo. O intermediário foi usado sem caracterização adicional.

¹H RMN foi consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de ácido 3-[1-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-il sulfonil] fenil acético (40)

Em um frasco de base arredondada (seco em chama e sob uma
5 condição inerte) 4-bromo-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol (**39**, 180,00 mg,
6,1841.10⁻⁴ mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (8 mL, 0,1 mol). O frasco
foi colocado em um banho de acetona-gelo seco e agitado durante 10 minu-
tos, fornecendo a solução de pirazol litiado. *sec*-Butillítio (0,063 mL, 0,00074
mol) foi adicionado e a reação agitada durante 10 minutos. Em outro frasco
10 seco, sob uma purgação de argônio, ácido [3-(3-carboximetil-fenildisulfanil)-
fenil]-acético (**35**, 206,8 mg, 0,0006184 mol) foi dissolvido em tetra-
hidrofurano (10mL). *sec*-Butillítio (0,126 mL, 0,00148 mol) foi adicionado e a
reação agitada durante 10 minutos, fornecendo a solução de dissulfeto. A
solução de pirazol litiada foi adicionada à solução de dissulfeto empregando-
15 se uma cânula e a reação agitada durante a noite sob uma atmosfera inerte
depois da qual TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou ausência de
fenil pirazol e espectrometria de massa da reação crua foi consistente com o
composto desejado. Metanol foi adicionado (3 mL) para extinguir o butillítio e
o solvente foi rotoevaporado até a *secura*. O composto cru foi absorvido so-
20 bre sílica e purificado por meio de cromatografia *rápida* empregando-se con-
dições de solvente de gradiente (0 a 8% de metanol/diclorometano). Carac-
terização estrutural de ¹H RMN indicou pico de metileno. O composto foi
prosseguido para a próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 3: Preparação de ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-sulfo-
25 nil]-fenil}-acético (P-0287)

Composto cru **40** da Etapa 2 foi dissolvido em 4 mL de dicloro-
metano e *m*-CPBA (4eq) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura
ambiente durante 6 horas e uma alíquota tirada neste tempo indicou o pro-
duto desejado através de espectrometria de massa. Sílica foi adicionada à
30 mistura crua e o solvente evaporado. Cromatografia *rápida* foi realizada em-
pregando-se condições de gradiente de 0 a 8% de metanol/diclorometano.
As frações apropriadas indicadas por espectrometria de massa foram com-

binadas e evaporadas. Isto foi redissolvido em acetonitrila e submetido à HPLC de fase reversa para isolar o composto desejado. ^1H RMN (CD_3OD) consistente com a estrutura de composto, pureza >90%. Peso molecular calculado 410,37, MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}]^- = 409,01$.

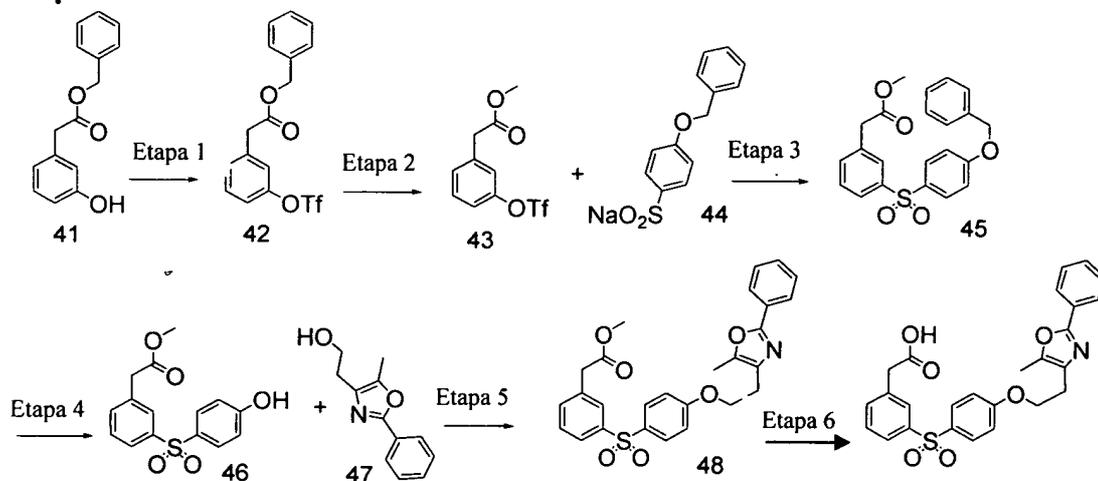
- 5 Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do Esquema 23. **P-0284** foi preparado substituindo-se 4-bromopirazol com 5-bromo-4-metil-oxazol na Etapa 1. **P-0285** foi preparado substituindo-se 4-bromopirazol com 5-bromo-tiazol e substituindo-se 1-bromo-4-trifluorometil benzeno com 1-bromo-4-cloro-benzeno na Etapa 1. **P-0288** foi preparado substituindo-se 4-bromopirazol com 5-bromo-4-metil-oxazol e substituindo-se 1-bromo-4-trifluorometil benzeno com 1-bromo-4-trifluorometóxi-benzeno na Etapa 1. Os nomes de composto, estruturas e resultados de espectrometria de massa experimentais são fornecidos na Tabela 12 seguinte.

Tabela 12

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	MS(ESI) Medido
P-0284		Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-sulfonyl]-fenil}-acético	425,38	MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,0$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 424,0$
P-0285		Ácido {3-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-sulfonyl]-fenil}-acético	393,87	MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}]^-$ 392,0; 394,0
P-0288		Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometóxi-fenil)-oxazol-5-sulfonyl]-fenil}-acético	441,38	MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}]^- = 440,0$

- 15 **Exemplo 15: Síntese de ácido (3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etóxi]-benzenossulfonyl}-fenil)-acético (P-0289).**

Composto **P-0289** foi sintetizado em seis etapas como mostrado no Esquema 24.

Esquema 24

P-0289

Etapa 1: Preparação de éster de benzila de ácido (3-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (42)

Éster de benzila de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético (**41**, 2000 mg, 0,008 mol) foi dissolvido em piridina (9 mL, 0,1 mol). Com resfriamento, anidrido trifluorometanossulfônico (1,77 mL, 0,0105 mol) foi adicionado em gotas à solução. A mistura foi agitada durante 30 minutos com resfriamento, em seguida deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada e água foi adicionada seguido por éter de dietila. A mistura foi acidificada em pH1 empregando-se HCl a 6M. O éter foi separado e lavado duas vezes com HCl a 1M, em seguida salmoura, seco com sulfato de sódio e concentrado para fornecer um óleo. Isto foi empregado sem outra purificação. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de éster de metila de ácido (3-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (43)

Em uma solução de éster de benzila de ácido (3-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (**42**, 1,13 g, 0,00302 mol) em metanol (4 mL, 0,1 mol) foi adicionado ácido sulfúrico (0,2 mL, 0,004 mol). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada em vácuo. Acetato de etila e água foram adicionados e as camadas separadas. A fase orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO₃ saturado e concentrado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 3: Preparação de éster de metila de ácido [3-(4-Benzilóxi-benzenos-

sulfonil)-fenil]-acético (45)

Éster de metila de ácido (3-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (**43**, 630 mg, 0,0021 mol) e 4-benzilóxi-benzenossulfonato de sódio (**44**, 856 mg, 0,00317 mol) foram colocados em um frasco de reação em tolueno (10 mL, 0,1 mol). Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (190 mg, 0,00021 mol), carbonato de céσιο (1,000 mg, 0,0032 mol) e xantfos (200 mg, 0,0004 mol) foram adicionados. Sob uma atmosfera de argônio, a mistura foi aquecida durante a noite a 120°C. Depois do resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, concentrada e colocada em sílica. Os produtos foram separados em coluna de 40g Isco (10-30% de acetato de etila em hexano) e o composto desejado foi isolado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido [3-(4-hidróxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético (46)

Éster de metila de ácido [3-(4-benzilóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético (**45**, 220 mg, 0,00055 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (10 mL, 0,1 mol) e 5% de Pd/C (5:95, paládio:carbono, 100 mg) foi adicionado. Esta mistura foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante a noite. O catalisador foi filtrado e o solvente evaporado, fornecendo o composto desejado, empregado sem outra purificação. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 5: Preparação de éster de metila de ácido (3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etóxi]-benzenossulfonil}-fenil)-acético (48)

Uma solução ativa de éster de metila de ácido [3-(4-hidróxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético (**46**, 100 mg, 0,0003 mol), 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etanol (**47**, 73,0 mg, 0,000359 mol) e trifenilfosfina (128 mg, 0,000490 mol) em tetra-hidrofurano (3 mL, 0,04 mol) foi tratada com azodicarboxilato de di-isopropila (96,4 µL, 0,000490 mol) em 1 mL de tetra-hidrofurano por meio de adição em gotas. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila e água foram adicionadas e as fases separadas, a fase aquosa também extraída com acetato de etila. As fases orgânicas agrupadas foram lavadas com salmoura e secas com sulfato

de sódio. O material de reação foi carregado em sílica e purificado em coluna de 12g Isco Companion (10-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto desejado. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto.

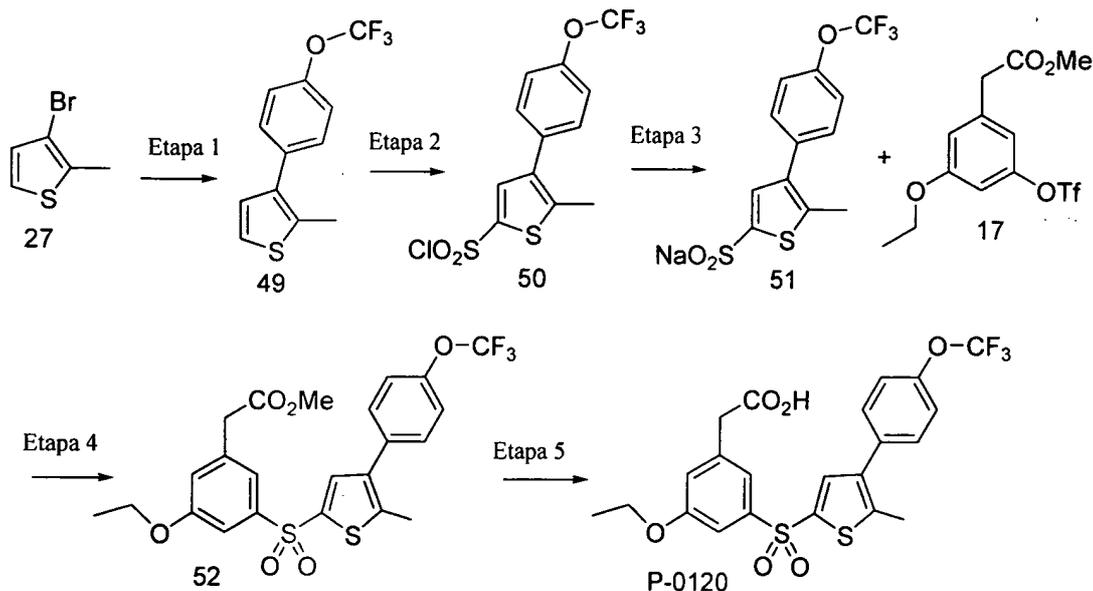
5 **Etapa 6: Preparação de ácido (3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etóxi]-benzenossulfonil}-fenil)-acético (P-0289)**

O éster de metila de ácido (3-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etóxi]-benzenossulfonil-fenil)-acético **48** foi hidrolisado empregando-se 1ml de KOH (1M) e 3 ml de tetra-hidrofurano agitando em temperatura ambiente durante a noite. Acetato de etila foi adicionado à mistura, em seguida acidificado empregando-se HCl a 1M. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca. O composto desejado foi isolado em TLC Prep. (5% de metanol em diclorometano). ^1H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 477,53, MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 478,1$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 476,1$.

15 **Exemplo 16: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0120).**

Composto **P-0120** foi sintetizado em cinco etapas como mostrado no Esquema 25.

Esquema 25



20 **Etapa 1: Preparação de 2-metil-3-(4-trifluorometoxifenil) tiofeno (49)**

Em um vaso de reação de tubo de teste de micro-ondas redondo foi adicionado 2-metil-3-bromotiofeno (**27**, $2,40 \cdot 10^2$ mg, 0,00136 mol), ácido

4-trifluorometoxifenil borônico (590 mg, 0,0028 mol) e K₂CO₃ a 1N (0,2 mL) em 1,2-etanodiol (3 mL, 0,05 mol). O vaso foi purgado com argônio durante 2-3 minutos, em seguida tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (4 mg, 0,000003 mol) foi adicionado. A reação foi submetida a micro-ondas durante 30 minutos a 120°C. Análise de TLC (solvente de hexano) mostrou formação do composto desejado. A reação foi aderida sobre sílica e o composto desejado isolados por cromatografia *rápida* empregando-se hexano linear e empregado sem outra purificação na etapa seguinte. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

10 Etapa 2: Preparação de cloreto de 5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfonila (50)

Em um frasco de base arredondada seco em forno, ácido clorossulfônico (330 mg, 0,0028 mol) foi dissolvido em diclorometano (6 mL, 0,09 mol). O frasco foi colocado em um banho de gelo e resfriado durante 10-15 minutos sob um fluxo de argônio suave. Pentacloreto de fósforo (340 mg, 0,0016 mol) foi adicionado e a reação agitada vigorosamente, resultando na evolução violenta de gás. A solução foi agitada durante 20-35 minutos até que os pedaços grossos sólidos de pentacloreto dissolvessem. 2-metil-3-(4-trifluorometoxifenil)tiofeno (**49**, 350 mg, 0,0014 mol) dissolvido em 3 mL de diclorometano foi apreendido em uma seringa e adicionado em uma porção à mistura, resultando na cor da reação tornando-se de amarelo a verde-escuro. O progresso da reação foi monitorado por TLC durante 3 horas. A reação foi derramada em gelo e agitada até o gelo derreter. A reação foi derramada em um funil separador e extraída com diclorometano (2 x 30 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água (2 x 10 mL) e salmoura (15 mL) e secas em MgSO₄. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e os produtos de reação absorvidos sobre sílica. O composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* empregando-se condições de solvente de gradiente de 0 a 30% de acetato de etila/hexano durante 25 minutos. ¹H RMN (CDCl₃) consistente com a estrutura de composto, pureza >90%.

30 Etapa 3: Preparação de sal sódio de ácido 5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfinico (51)

Em um frasco de base arredondada, sulfito de sódio ($4 \cdot 10^2$ mg, 0,0031 mol) foi dissolvido em água (15 mL, 0,83 mol). A reação foi colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 98°C . Depois de aproximadamente 20 minutos, o sal foi dissolvido completamente e uma mistura combinada de bicarbonato de sódio (99 mg, 0,0012 mol) e cloreto de 5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfonila (**50**, $3,50 \cdot 10^2$ mg, 0,000981 mol) foi adicionada em uma porção. O progresso da reação foi monitorado a cada hora por TLC (20% de acetato de etila/hexano). A reação foi aquecida durante a noite depois da qual TLC indicou ausência de material de partida. O vaso de reação foi resfriado em temperatura ambiente e os conteúdos congelados em um banho de acetona- gelo seco. Água foi removida durante a noite removida por liofilização. O sal de ácido sulfinico foi dissolvido em etanol (40 mL) e aquecido a 98°C durante 30 minutos, em seguida filtrado quente. O resíduo de sal branco foi enxaguado generosamente com etanol quente (40 mL). O filtrado coletado foi rotoevaporado para produzir o composto desejado como um sólido pastoso branco que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (CD_3OD) consistente com a estrutura de composto.

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (52)

Em uma frasconete de 40 mL seco em chama, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (**17**, 116 mg, 0,000339 mol, preparado como na Etapa 2 do Esquema 15, Exemplo 6), sal sódico de ácido 5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfinico (**51**, 195 mg, 0,000566 mol), carbonato de césio (289 mg, 0,000887 mol) e xantfos (8 mg, 0,00001 mol) foram adicionados com tolueno (5 mg, 0,00005 mol). O vaso foi em seguida estimulado com argônio e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (8 mg, 0,000009 mol) rapidamente adicionado. A reação foi agitada sob uma atmosfera de argônio durante mais 3-4 minutos. Depois deste tempo, o vaso de reação foi transferido para um bloco de aquecimento pre-estabelecido a 117°C e foi aquecido durante a noite. O frasconete foi resfriado em temperatura ambiente e TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou ausência de material de partida. A mistura de reação crua foi transferida pa-

ra um frasco e o solvente removido sob pressão reduzida. Isto foi diluído com acetato de etila (60 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa lavada com acetato de etila (2 x 40 mL). As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ e filtradas. O filtrado foi concentrado e aderido sobre sílica para cromatografia. O composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* empregando-se condições de solvente de gradiente de 0 a 35% de acetato de etila/hexano em 40 minutos e prosseguido para a etapa seguinte. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

10 Etapa 5: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[5-metil-4-(4-trifluorometoxifenil) tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0120)

O éster de metila **52** foi dissolvido em uma mistura de 5 mL de tetra-hidrofurano/ LiOH a 1N (4:1) e agitado vigorosamente durante a noite. A reação foi acidificada adicionando HCl a 1N (pH 0-1 através de papel de pH), extraída com acetato de etila (3 vezes o volume de reação) e seca em MgSO₄. O composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* empregando-se 2% de metanol/clorofórmio. ¹H RMN (CDCl₃) consistente com a estrutura, pureza >96%.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do Esquema 25. **P-0121** foi preparado substituindo-se éster de metila de ácido 3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético **17** com éster de metila de ácido (3-propóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (preparado como na Etapa 2 do Esquema 15, Exemplo 6 substituindo iodoetano com 1-iodopropano na Etapa 1) na Etapa 4. **P-0092** foi da mesma forma preparado empregando-se éster de metila de ácido (3-propóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético na Etapa 4, substituindo o ácido 4-trifluorometoxifenil borônico também com ácido 4-trifluorometilfenil borônico na Etapa 1. As estruturas de composto, nomes e resultados de espectrometria de massa para estes compostos são fornecidos na Tabela 13 seguinte.

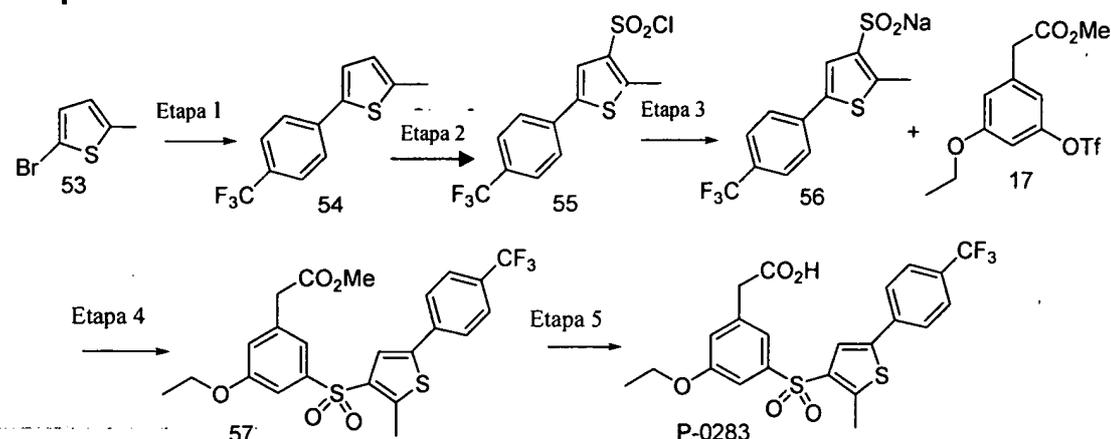
Tabela 13

Número de Cmp.	Estrutura	Nome	Peso molecular	
			Calc.	Medido
P-0092		Ácido {3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-sulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	498,54	n/a
P-0121		Ácido {3-[5-metil-4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiofeno-2-sulfonil]-5-propóxi-fenil}-acético	514,54	n/a

Exemplo 17: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[2-metil-5-(4-trifluorometilfenil) tiofeno-3-sulfonil]-fenil}-acético (P-0283).

Composto **P-0283** foi sintetizado em cinco etapas como mostrado no Esquema 26.

Esquema 26



Etapa 1: Preparação de 2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno (54)

Em um tubo de micro-ondas, 2-bromo-5-metil-tiofeno (**53**, 400 mg, 0,002 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico (640 mg, 0,0034 mol) e K_2CO_3 a 1N foram combinados em tetra-hidrofurano (3 mL, 0,04 mol). O vaso foi purgado com argônio, em seguida tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,000009 mol) foi adicionado rapidamente. O vaso de reação foi colocado em uma câmara de micro-ondas e aquecido a 110°C durante 30 minutos depois de qual análise de TLC (hexano) ainda mostrou material de partida e uma mancha fluorescente perto do material de partida. O solvente foi parcialmente removido e a mistura de reação crua foi absorvida sobre sílica. O

composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* empregando-se 100% de hexano e empregado na próxima etapa. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de cloreto de 2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)tiofeno-2-sulfonila (55)

5 Um frasco de base arredondada, seco em chama e sob condições inertes, foi colocado em um banho de gelo e ácido clorosulfônico (250 mg, 0,0021 mol) e diclorometano seco (6 mL, 0,09 mol) foram combinados. O frasco de reação foi purgado com argônio e agitado durante 10-15 minutos
10 depois de qual pentacloreto de fósforo (210 mg, 0,00099 mol) foi adicionado e a reação agitada até o sólido fosforoso dissolvesse. 2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno (**54**, 200 mg, 0,0008 mol) dissolvido em 5 mL de diclorometano foi adicionado lentamente à reação de agitação. Depois da adição final, a reação foi deixada em agitação sob uma atmosfera de argônio
15 durante 4 horas. Análise de TLC (5% de acetato de etila/hexano) indicou desaparecimento próximo do material de partida e um aparecimento de duas manchas novas em R_f mais lento. A reação foi derramada em gelo e agitada. Depois que o gelo derreteu, a fase orgânica foi extraída com 30 mL de diclorometano, lavada com salmoura (2x) e seca em MgSO_4 e filtrada. O solvente
20 foi evaporado à metade de seu volume original e sílica foi adicionada, em seguida o solvente foi removido sob vácuo. O composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* com condição de solvente de gradiente de 0 a 5% de acetato de etila/hexano durante 18 minutos, em seguida 5 a 20% de acetato de etila durante 5 minutos e levado à próxima etapa. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 322,32, MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}^+] = 321,33$.

Etapa 3: Preparação de sal sódio de ácido 2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)tiofeno-3-sulfínico (56)

30 Em um frasco de base arredondada, sulfito de sódio (100 mg, 0,0008 mol) foi dissolvido em água (9 mL, 0,5 mol). O frasco de reação foi aquecido a 98°C durante 30 minutos até que o sólido dissolvesse completamente. Bicarbonato de sódio (33 mg, 0,00039 mol) e cloreto de 2-metil-5-(4-

trifluorometilfenil)tiofeno-2-sulfonila (55, 112 mg, 0,000329 mol) foram adicionados simultaneamente à reação e a reação aquecida durante a noite com uma ligação do condensador. Depois de 16 horas, análise de TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou ausência de material de partida. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente foi removido através de liofilização. O sólido resultante foi dissolvido em 30 mL de etanol, o vaso refluxado durante 30 minutos e a mistura foi filtrada quente. O sal foi coletado e re-dissolvido em etanol e o processo anterior repetido. Os filtrados foram coletados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o sal de ácido sulfínico desejado. ^1H RMN (CD_3OD) consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 306,00, MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}^+] = 305,01$.

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido {3-etóxi-5-[2-metil-5-(4-trifluorometil fenil)tiofeno-3-sulfonil]-fenil}-acético (57)

Em um frasconete seco em chama, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (17, 102 mg, 0,000298 mol, preparado como na Etapa 2 do Esquema 15, Exemplo 6), sal sódico de ácido 2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-3-sulfínico (56, 75 mg, 0,00023 mol), xantfos (6 mg, 0,00001 mol), carbonato de céσιο (150 mg, 0,00046 mol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (5 mg, 0,000005 mol) foram combinados em tolueno (6 mL, 0,06 mol). O frasconete foi purgado com argônio durante 2-3 minutos e a reação colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 117°C durante 5 horas. Análise de TLC empregando-se 10% de acetato de etila/hexano mostrou o composto desejado. O frasconete foi resfriado em temperatura ambiente e o solvente rotoevaporado até a secura. A mistura crua foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e água (20 mL) e a camada orgânica foi isolada, lavada com salmoura, seca em MgSO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi re-dissolvido em uma quantidade mínima de acetato de etila e este foi colocado sobre uma placa de sílica. O composto desejado foi isolado por cromatografia de placa eluindo-se com 10% de solvente de acetato de etila/hexano. ^1H RMN consistente com a estrutura de composto.

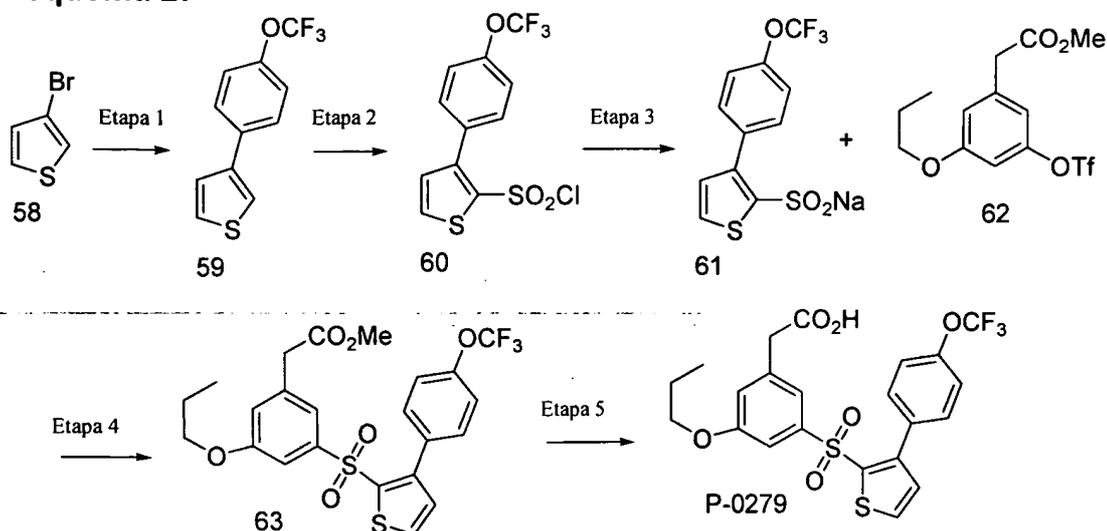
Etapa 5: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)tio-

feno-3-sulfonil]-fenil}-acético (P-0283)

O éster de metila **57** foi dissolvido em uma mistura de 5 mL de tetra-hidrofurano/LiOH a 1N (4:1) e agitada vigorosamente durante a noite depois de qual TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou ausência de material de partida e uma mancha nova ao redor da linha de referência. A reação foi acidificada adicionando-se HCl a 1N (pH 0-1 através de papel de pH), extraída com acetato de etila (3 vezes o volume de reação) e seca em MgSO₄. O composto desejado foi isolado por cromatografia rápida empregando-se um condição de solvente de gradiente de 0 a 3% de metanol/diclorometano durante 25 minutos. ¹H RMN (CDCl₃) consistente com a estrutura de composto, pureza >96%.

Exemplo 18: Preparação de ácido {3-propóxi-5-[3-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0279).

Composto **P-0279** foi sintetizado em cinco etapas como mostrado no Esquema 27.

Esquema 27**Etapa 1: Preparação de 3-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno (59)**

Em um vaso de reação de 40 mL, 3-bromo-tiofeno (**58**, 4.50.1-² mg, 0,00276 mol), ácido 4-trifluorometoxifenil borônico (683 mg, 0,00332 mol), K₂CO₃ a 1N (0,4 mL), iodeto de tetra-n-butilamônio (4 mg, 0,00001 mol) e tetra-hidrofurano (8 mL, 0,1 mol) foram combinados. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de argônio durante 2-5 minutos, em seguida tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (8 mg, 0,000007 mol) foi adicionado. O vaso foi

colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 87°C e agitado durante 2 dias. Análise de TLC (hexano) mostrou a presença de material de partida e duas manchas em movimento mais lento. A reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura de reação crua foi absorvida sobre sílica e o
5 composto desejado isolado por cromatografia *rápida* eluindo-se com 100% de hexano que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto

Etapa 2: Preparação de cloreto de 3-(4-trifluorometoxifenil)tiofeno-2-sulfonila (60)

10 Em um frasco de base arredondada seco em chama sob uma condição inerte, ácido clorosulfônico (480 mg, 0,0042 mol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL, 0,08 mol). O frasco foi transferido em um banho de gelo sob um fluxo de argônio e pentaclorito de fósforo (340 mg, 0,0016 mol) adicionado. A mistura foi agitada até que o sólido dissolvesse. 3-(4-
15 Trifluorometoxifenil)-tiofeno (**59**, 328 mg, 0,00134 mol) foi dissolvido em 4 mL de diclorometano e adicionado à mistura de ácido pentaclorito-clorosulfônico fria. A reação foi agitada durante a noite sob uma atmosfera inerte depois de qual análise de TLC (hexano) indicou ausência de material de partida, com manchas novas que aparecem com condição de solvente de
20 20% de acetato de etila/hexano. A mistura de reação foi derramada em gelo e extraída com diclorometano (2 x 20 mL). O isolado orgânico foi lavado com salmoura (3 x 20 mL) e seco com MgSO₄. A mistura crua foi filtrada, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o composto cru absorvido sobre sílica e purificado por cromatografia *rápida* com um gradiente de 0 a 25% de
25 acetato de etila/hexano durante 20 minutos. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto com padrão de 2,3-substituição desejado.

Etapa 3: Preparação de sal sódico de ácido 3-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfínico (61)

30 Em um frasco de base arredondada, sulfito de sódio (220 mg, 0,0017 mol) foi dissolvido em água (15 mL, 0,83 mol) e aquecido a 107°C durante 10-12 minutos. Sólido entrou gradualmente na solução. Cloreto de 3-(4-trifluorometoxifenil)tiofeno-2-sulfonila (**60**, 223 mg, 0,000651 mol) e bi-

carbonato de sódio (62 mg, 0,00074 mol) foram misturados em papel de pesagem e os sólidos combinados foram adicionados à solução de refluxo. Depois de 4 horas, análise de TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou a presença de material de partida. Um balão de nitrogênio foi ligado ao frasco de reação e a reação refluxada durante a noite depois que TLC indicou a ausência de material de partida. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente congelado empregando banho de acetona-gelo seco e o solvente foi removido por liofilização. Depois de 16 horas, o sal sólido foi combinado com 40 mL de etanol, refluxado durante 40 minutos e filtrado. O sólido coletado foi re-dissolvido em etanol e o processo repetido. Os filtrados foram combinados e o solvente foi removido em vácuo para produzir o sal de ácido sulfínico desejado. O pó branco foi prosseguido para a próxima etapa.

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido {3-propóxi-5-[3-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfonil-fenil]-acético (63)}

Em um frasco de base arredondada seco em chama sob uma condição inerte, éster de metila de ácido (3-propóxi-5-trifluorometanosulfonilóxi-fenil)-acético (**62**, 106 mg, 0,000298 mol, preparado como na Etapa 2 do Esquema 15, Exemplo 6 substituindo-se iodoetano com 1-iodopropano na Etapa 1), sal sódico de ácido 3-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfínico (**61**, 221 mg, 0,000669 mol), carbonato de céσιο (295 mg, 0,000905 mol), xantfos (10 mg, 0,00002 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (10 mg, 0,00001 mol) e tolueno (15 mL, 0,14 mol) foram combinados. O vaso de reação foi purgado com argônio durante 5 minutos e aquecido a 117°C durante 5 horas depois das quais TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou a ausência de material de partida e múltiplas manchas novas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura de reação crua foi introduzida sobre uma placa de sílica prep. O composto desejado foi isolado por cromatografia de placa empregando-se 20% de acetato de etila/hexano. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 5: Preparação de ácido {3-propóxi-5-[3-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0279)

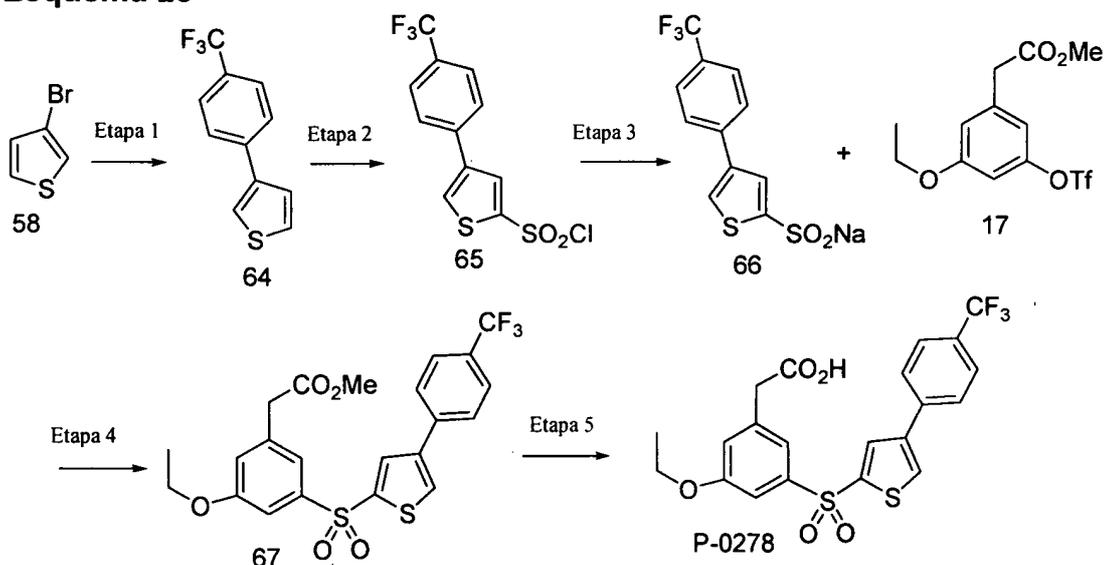
O éster de metila **63** foi dissolvido em uma mistura de 5 mL de

tetra-hidrofurano/LiOH a 1N (4:1) e agitado vigorosamente durante a noite depois da qual TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou a ausência de material de partida e uma mancha nova ao redor da linha de referência. A reação foi acidificada adicionando-se HCl a 1N (pH 0-1 através de papel de pH), extraída com acetato de etila (3 vezes o volume de reação) e seca em MgSO₄. O composto desejado foi isolado por cromatografia rápida empregando-se condições de solvente de gradiente de 0 a 3% de metanol/diclorometano durante 25 minutos. ¹H RMN (CDCl₃) consistente com a estrutura de composto, pureza >96%.

10 **Exemplo 19: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[4-(4-trifluorometilfenil) tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0278).**

Composto P-0278 foi sintetizado em cinco etapas como mostrado no Esquema 28.

Esquema 28



15 **Etapa 1: Preparação de 3-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno (64)**

Em um vaso de reação de 40 mL, 3-bromo-tiofeno (58, 4,50.10² mg, 0,00276 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico (6,30.10² mg, 0,00332 mol), K₂CO₃ a 1N (0,4 mL), iodeto de tetra-n-butilamônio (4 mg, 0,00001 mol) e tetra-hidrofurano (8 mL, 0,1 mol) foram combinados. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de argônio durante 2-5 minutos, em seguida tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (8 mg, 0,000007 mol) foi adicionado. O vaso foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 87°C e agitado durante 2

dias depois dos quais análise de TLC (hexano) mostrou a presença de material de partida e duas manchas em movimento mais lento. A reação foi filtrada e o solvente concentrado com sílica. O composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* eluindo-se com hexano e prosseguido para a próxima etapa. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 2: Preparação de cloreto de 4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfonila (65)

Em um frasco de base arredondada seco em chama, ácido clorossulfônico (480 mg, 0,0042 mol) foi dissolvido em diclorometano (8 mL, 0,1 mol) sob uma atmosfera de argônio. O vaso foi colocado em um banho de gelo e agitado durante 4-5 minutos. Pentacloreto de fósforo (340 mg, 0,0016 mol) foi lentamente adicionado durante 2 minutos e a reação agitada até que o sólido dissolvesse, depois de qual 3-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno (**64**, 306 mg, 0,00134 mol) dissolvido em 3 mL de diclorometano foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite sob um balão de nitrogênio. Depois de 16 horas, análise de TLC (hexano) mostrou a ausência de material de partida, ao mesmo tempo que 20% de eluição de acetato de etila/hexano indicaram três manchas novas. A reação foi derramada lentamente em um béquer preenchida com gelo e agitada até que o gelo derretesse. Isto foi extraído com 30 mL de diclorometano, que foi subsequentemente lavado duas vezes com salmoura (10 mL), esperando a camada de emulsão dissipar depois da adição de sal. A camada orgânica foi coletada e seca completamente com MgSO₄, que foi em seguida rotoevaporada à metade de seu volume original. Sílica foi adicionada à mistura e o solvente removido. O composto desejado foi isolado por cromatografia *rápida* empregando-se um gradiente de 0 a 25% de acetato de etila/hexano durante 25 minutos que foram prosseguidos para a próxima etapa. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 3: Preparação de sal sódico de ácido 4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfínico (66)

Em um frasco de base arredondada, sulfito de sódio (240 mg, 0,0019 mol) foi dissolvido em água. O vaso de reação foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 102°C e aquecido durante 20-23 minutos. Clo-

reto de 4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfonila (65, 250 mg, 0,00076 mol) e bicarbonato de sódio (77 mg, 0,00092 mol) foram misturados em papel de pesagem e lentamente adicionados à reação. A reação foi aquecida durante a noite depois da qual TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou a ausência de material de partida. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente congelado empregando-se banho de acetona-gelo seco. O solvente foi removido por meio de liofilização. O sólido branco cru foi combinado com etanol e refluxado durante 20 minutos, em seguida filtrado quente e o sal foi enxaguado generosamente com etanol quente. O filtrado foi coletado e evaporado sob pressão reduzida para produzir o sal de ácido sulfínico desejado. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto. Peso molecular calculado 291,98, MS(ESI) [M-H⁺] = 291,21.

Etapa 4: Preparação de éster de metila de ácido {3-etóxi-5-[4-(4-trifluorometilfenil)tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (67)

Em um frasconete de cintilação seco em chama, éster de metila de ácido (3-etóxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)-acético (17, 102 mg, 0,000298 mol, preparado como na Etapa 2 do Esquema 15, Exemplo 6), sal sódio de ácido 4-(4-trifluorometilfenil)-tiofeno-2-sulfínico (66, 112 mg, 0,000356 mol) e carbonato de céσιο (210 mg, 0,00064 mol) foi dissolvido em tolueno (4 mL, 0,04 mol). A mistura foi purgada com argônio durante alguns minutos, em seguida xantfos (5 mg, 0,000009 mol) e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (5 mg, 0,000005 mol) foram adicionados. O frasconete foi tampado e a mistura aquecida a 117°C durante 5 horas depois de qual a análise de TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou um traço de material de partida e uma mancha nova (fluorescente) correndo abaixo do material de partida. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A mistura crua absorvida sobre sílica. O composto desejado foi isolado por cromatografia rápida empregando-se um gradiente de 0 a 20% de acetato de etila/hexano durante 25 minutos. ¹H RMN consistente com a estrutura de composto.

Etapa 5: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[4-(4-trifluorometilfenil)tiofeno-2-sulfonil]-fenil}-acético (P-0278)

O éster de metila **67** foi dissolvido em uma mistura de 4 mL de tetra-hidrofurano/LiOH a 1N (4:1) e agitada vigorosamente durante 3 horas depois das quais a análise de TLC (20% de acetato de etila/hexano) indicou a ausência de material de partida e uma mancha nova ao redor da linha de referência. A reação foi acidificada adicionando-se HCl a 1N (pH 0-1 através de papel de pH), extraída com acetato de etila (3 vezes o volume de reação) e seca em MgSO₄. O composto desejado foi isolado por cromatografia rápida com um gradiente de 0 a 3% de metanol/diclorometano. ¹H RMN (CDCl₃) consistente com a estrutura de composto, pureza >96%. Peso molecular calculado 470,49, MS(ESI) [M-H⁺]⁻ = 468,24.

Exemplo 20: Síntese de ácido {3-etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)benzenossulfonil]-fenil}acético (P-0029).

Composto **P-0029** foi sintetizado em quatro etapas como segue.

Etapa 1: Preparação de 2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)acetato de metila

Em um frasco de 3 gargalos de 500 mL, equipado com um termômetro, um tampão, um adaptador de entrada de nitrogênio e uma barra de agitação magnética, foi colocado 2-(3,5-diidroxifenil)acetato de metila (5,33 g, 29,3 mmols) e N,N-dimetilformamida (100 mL). A mistura de reação foi colocada sob nitrogênio e resfriada em uma temperatura interna de -50°C. Neste momento, hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 2,34 g, 58,5 mmols) foi adicionado em quatro porções em um período de 15 minutos, durante cujo tempo a temperatura interna aumentou para -22°C. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. A mistura de reação verde clara foi mais uma vez resfriada em uma temperatura interna de -50°C e iodoetano (2,36 mL, 29,2 mmols) foi adicionado tudo de uma vez. A mistura de reação foi colocada em seguida em um banho a -24°C. Dentro de 20 minutos a temperatura interna aumentou de -57°C para -24°C. A temperatura interna foi mantida em -24°C a -14°C durante 75 min, em seguida permitida aquecer em +11°C durante um período de 95 minutos. A mistura de reação foi extinta com ácido fórmico (15 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A suspensão resultante foi filtrada, enxaguada moderadamente com acetato de etila e concen-

trada sob pressão reduzida para produzir um óleo laranja viscoso que foi carregado sobre um tampão de Sílica-gel. A eluição com 20% de acetato de etila em hexanos, em seguida 30% de acetato de etila em hexanos produziu um óleo, identificado por ^1H RMN como 2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)acetato de metila (2,84 g, 46%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,38 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,97 (q, J=7 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,37 (t, J=7 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparação de 2-(3-etóxi-5-(trifluorometilsulfonilóxi)fenil)acetato de metila

Em um frasco de base arredondada de 1L equipado com um funil de adição e adaptador de entrada de nitrogênio foi adicionado 2-(3-etóxi-5-hidroxifenil)acetato de metila (2,1 g, 9,99 mmols) e diclorometano (19,98 ml). A mistura de reação foi resfriada em um banho a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sob nitrogênio. N,N-di-isopropiletilamina (2,44 ml, 13,98 mmols) foi adicionada, seguido pela adição em gotas de anidrido trifluorometanossulfônico (2,02 ml, 11,99 mmols) em diclorometano (10 mL) em um período de 6 minutos. A suspensão amarelo-pálida foi agitado no banho a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Depois de 40 minutos, a mistura de reação foi derramada em água (100 mL) e diclorometano (100 mL) e extraída. A camada de diclorometano láctea foi carregada sobre um tampão de Sílica-gel e eluída com diclorometano até que 500 mL fossem coletados. A camada de diclorometano foi concentrada sob pressão reduzida para obter 3,12 g (91%) de um óleo incolor, identificado por ^1H RMN como 2-(3-etóxi-5-(trifluorometilsulfonilóxi)fenil)acetato de metila. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 6,94 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,02 (q, J=7 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,28 (t, J=7 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparação de 2-(3-etóxi-5-(4-(4-(trifluorometil)fenóxi)fenilsulfonil)fenil)acetato de metila

2-(3-Etóxi-5-(trifluorometilsulfonilóxi)fenil)acetato de metila (3,48 g, 10,17 mmols) foi reagido em duas porções como segue: 2-(3-etóxi-5-(trifluorometilsulfonilóxi)fenil)acetato de metila (1,74 g, 5,08 mmols), Cs_2CO_3 (2,49 g, 7,64 mmols), diidrato de 4-(4-(trifluorometil)fenóxi)benzenossulfonato de sódio e (2,09 g, 5,80 mmols), tris(dibenxilidenoacetona)dipaládio(0) (0,465 g, 0,5 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,588 g, 1,0

mmol) e dioxano (26 mL) foram misturados em um vaso de 80 mL e bem agitados. Irradiação em micro-ondas em CEM (Mattews, NC) Discover (300 watt) foi feita a 160°C com um controle de 5 minutos. Os ciclos combinados foram derramados sobre a mesma almofada de Celite e enxaguados 3-4
5 vezes com diclorometano. Concentração sob pressão reduzida a 40°C produziu um óleo laranja (8,33 g) que foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 20% de acetato de etila em hexano para produzir 3,05 g (60,6%) de 2-(3-etóxi-5-(4-(4-(trifluorometil)fenóxi)fenilsulfonil)fenil)acetato de metila. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,97 (d, J=9 Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,28-7,26 (m, 3H), 7,21 (d, J=9 Hz, 2H), 7,11 (br s, 1H), 4,05 (q, J=7 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,28 (t, J=7 Hz, 3H).
10

Etapa 4: Preparação de ácido {3-etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)benzenosulfonil]-fenil}acético (P-0029)

Em um frasco de base arredondada de 2L foi misturado 2-(3-
15 etóxi-5-(4-(4-(trifluorometil)fenóxi)fenilsulfonil)fenil)acetato de metila (29,9 g, 60,4 mmols) e tetra-hidrofurano (201 ml). Hidróxido de potássio a 1N (72,4 ml, 72,4 mmols) foi adicionado em gotas durante 5 minutos, seguido pela adição de metanol até que a mistura de reação ficasse homogênea (~75 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em
20 seguida concentrada sob pressão reduzida até que todos os traços de metanol fossem removidos. O sólido marrom-pálido resultante foi dividido entre HCl a 2N (350 mL) e acetato de etila (1,3 L) e bem-extraído. A camada de acetato de etila foi separada e seca (Na₂SO₄). Concentração sob pressão reduzida produziu uma espuma (26,76 g, 91%) que foi recristalizada a partir
25 de 1:1 de tolueno:hexano. O sólido resultante foi seco durante a noite em um forno a vácuo em temperatura ambiente para produzir 22,5 g (84%) de ácido {3-etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)benzenossulfonil]-fenil}acético (P-0029). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,43 (br s, 1H), 7,97 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,4 (br s, 1H), 7,28-7,26 (m, 3H), 7,20 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,10 (br s, 1H), 4,05 (q, J=7 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,28 (t, J=7 Hz, 3H).
30

Exemplo 21: Expressão e purificação de PPARs para uso em ensaios celulares bioquímicos

Engenharia genética

Plasmídeos que codificam os domínios de ligação de ligante (LBDs) de PPAR α , PPAR γ e PPAR δ foram criados empregando-se métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) (pGal4-PPAR α -LBD, pGal4-PPAR γ -LBD, pGal4-PPAR δ -LBD). As sequências de DNA pertinentes e sequências de proteína codificadas empregadas no ensaio são mostradas para cada (veja abaixo). DNA complementar clonado de vários tecidos humanos foi adquirido de Invitrogen, e estes foram empregados como substratos nas reações PCR. Iniciadores de oligonucleotídeo sintéticos de costume específicos (Invitrogen, veja abaixo) foram projetados para iniciar o produto de PCR e da mesma forma fornecer os sítios de clivagem de enzima de restrição apropriados para ligação com os plasmídeos.

Os plasmídeos empregados para ligação com as inserções de codificação de receptor foram pET28 (Novagen) ou um derivado de pET28, pET-BAM6, para expressão empregando-se *E. coli*. Em cada destes casos, o receptor LBD foi construído para incluir um rótulo de Histidina para purificação empregando-se cromatografia de afinidade de metal.

Expressão e Purificação de Proteína de PPAR.

Para expressão de proteína, plasmídeos contendo genes de interesse foram transformados em cepa de *E. coli* BL21(DE3)RIL (Invitrogen) e os transformantes selecionados para crescimento em placas de ágar LB contendo antibióticos apropriados. Colônias simples foram cultivadas durante 4h a 37°C em meios de LB de 200ml. Para PPAR α e PPAR γ , toda expressão de proteína foi realizada por fermentação em grande escala empregando-se um biorreator de 30L. 400ml de cultura iniciadora foram adicionados à cultura de TB de 30L e permitida crescer a 37°C até que um OD600nm de 2-5 fosse obtido. A cultura foi resfriada a 20°C e IPTG a 0,5 mM adicionado, a cultura foi permitida crescer durante um adicional de 18h.

Para expressão de proteína de PPAR δ , colônias simples foram crescidas durante 4h a 37°C em meios de LB de 200ml. 16x1L de meios de TB frescos em frascos de 2,8L foram inoculados com 10ml de cultura iniciadora e crescidos com agitação constante a 37°C. Logo que as culturas al-

cançaram uma absorvência de 1,0 em 600nm, um aditivo para melhorar a solubilidade do PPAR δ foi adicionado à cultura e 30min depois, IPTG a 0,5 mM foi adicionado e as culturas permitidas crescer durante um adicional de 12 a 18h às 20°C. As células foram colhidas por centrifugação e as péletes congelados às 80°C até que prontas para lise/purificação.

Para purificação de proteína; todas as operações foram realizadas a 4°C. Péletes de célula de E.coli congeladas foram ressuspensas em tampão de lise e lisadas empregando-se métodos mecânicos padrão. Proteínas solúveis foram purificadas por meio de rótulos de poli-Histidina empregando-se purificação de afinidade de metal imobilizada (IMAC). Para cada um dos PPAR's descritos, todos foram purificados empregando-se um processo de purificação de 3 etapas utilizando-se IMAC, cromatografia de exclusão de tamanho e cromatografia de troca iônica. Para PPAR α , o rótulo de poli-Histidina foi opcionalmente removido empregando-se Trombina (Calbiochem). No caso de PPAR δ , durante a purificação de proteína o aditivo de melhora de solubilidade estava presente para manter a estabilidade da proteína. Durante a etapa final de purificação, os aditivos de melhora de solubilidade foram dessalinizados em outro lugar antes da concentração.

Sequência de Plasmídeo e informação de iniciador de PCR:

20 PPAR α : (SEQ ID NO: de ácido nucleico) (SEQ ID NO: da Proteína)

P332. pET28 PPARA E199-Y468-X

```

                                taatacgactcactataggggaattgt
gagcggataacaattcccctctagaaataatTTTgTTtaactTTaagaaggagatataacc
atgggcagcagccatcatcatcatcacagcagcggcctggTgcccgcggcagccat
M G S S H H H H H S S G L V P R G S H
atggaaactgcagatctcaaTctctggccaagagaatctacgaggcctacttgaagaac
M E T A D L K S L A K R I Y E A Y L K N
ttcaacatgaacaaggtcaaagcccgggtcatcctctcaggaaaggccagtaacaatcca
F N M N K V . K A R V I L S G K A S N N P
cctTTTgtcatacatgatatggagacactgtgtatggctgagaagacgctggTggccaag
P F V I H D M E T L C M A E K T L V A K
ctggTggccaatggcatccagaacaaggaggcggaggtccgcatctttcactgctgccag
L V A N G I Q N K E A E V R I F H C C Q

```

tgcacgtcagtgaggacgcacggagctcacggaattcgccaaggccatcccaggettc
 C T S V E T V T E L T E F A K A I P G F
 gcaaaacttgacctgaacgatcaagtgacattgctaaaatacggagtttatgaggccata
 A N L D L N D Q V T L L K Y G V Y E A I
 ttcgcatgctgtcttctgtgatgaacaaagacgggatgctggtagcgtatggaaatggg
 F A M L S S V M N K D G M L V A Y G N G
 tttataactcgtgaattcctaaaaagcctaaggaaaccggttctgtgatcatcatggaacc
 F I T R E F L K S L R K P F C D I M E P
 aagtttgattttgccatgaagttcaatgcactggaactggatgacagtgatctcctt
 K F D F A M K F N A L E L D D S D I S L
 tttgtggctgctatcatttctgtggagatcgtcctggccttctaaacgtaggacacatt
 F V A A I I C C G D R P G L L N V G H I
 gaaaaaatgcaggagggtattgtacatgtgctcagactccacctgcagagcaaccaccg
 E K M Q E G I V H V L R L H L Q S N H P
 gacgatcttttcttcccaaaacttcttcaaaaaatggcagacctccggcagctggtg
 D D I F L F P K L L Q K M A D L R Q L V
 acggagcatgcgagctgggtgcagatcatcaagaagacggagtcggatgctgcgctgcac
 T E H A Q L V Q I I K K T E S D A A L H
 ccgctactgcaggagatctacagggacatgtactgagtcgacaagcttgcggccgcactc
 P L L Q E I Y R D M Y -
 gagcaccaccaccaccactgagat

Iniciadores de PCR:

PPARA PPARA-S GCTGACACATATGGAAACTGCAGATCTCAAATC (SEQ ID -NO:)

 PPARA-A GTGACTGTGCGACTCAGTACATGTCCCTGTAGA (SEQ ID -NO:)

PPARy: (SEQ ID NO: de Ácido nucleico) (SEQ ID NO: de Proteína)

P333. pET28 PPARG E205-Y475-X

taatacgactcactataggggaattgt
 gagcggataacaattcccctctagaaataatthttgthtaactttaagaaggagatataacc
 atgggcagcagccatcatcatcatcacagcagcggcctggtgcccgcgcggcagccat
 M G S S H H H H H S S G L V P R G S H
 atggagtcgctgacctccggccctggcaaacatttgtatgactcatacataaagtc
 M E S A D L R A L A K H L Y D S Y I K S
 ttcccgctgaccaaagcaaaggcgagggcgatcttgacaggaaagacaacagacaaatca
 F P L T K A K A R A I L T G K T T D K S
 ccattcgttatctatgacatgaattccttaatgatgggagaagataaaatcaagttcaaa
 P F V I Y D M N S L M M G E D K I K F K
 cacatcacccccctgcaggagcagagcaaagaggtggccatccgcatctttcagggctgc
 H I T P L Q E Q S K E V A I R I F Q G C
 cagtttcgctccgctggaggctgtgcaggagatcacagagtatgccaaaagcattcctggt
 Q F R S V E A V Q E I T E Y A K S I P G
 tttgtaaactcttgacttgaacgaccaagtaactctcctcaaataatggagtcacagatc
 F V N L D L N D Q V T L L K Y G V H E I
 atttacacaatgctggcctccttgatgaataaagatggggttctcatatccgagggccaa
 I Y T M L A S L M N K D G V L I S E G Q
 ggcttcatgacaagggagtttctaagagcctgcgaaagccttttggtgactttatggag
 G F M T R E F L K S L R K P F G D F M E
 cccaagtttgagtttgctgtgaagttcaatgcactggaattagatgacagcgcacttgcca
 P K F E F A V K F N A L E L D D S D L A
 atatttattgctgtcattattctcagtgaggaccgcccaggttgctgaatgtgaagccc
 I F I A V I I L S G D R P G L L N V K P
 attgaagacattcaagacaacctgctacaagccctggagctccagctgaagctgaaccac
 I E D I Q D N L L Q A L E L Q L K L N H
 cctgagtcctcacagctgtttgccaagctgctccagaaaatgacagacctcagacagatt
 P E S S Q L F A K L L Q K M T D L R Q I
 gtcacggaacatgtgcagctactgcaggtgatcaagaagacggagacagacatgagtcctt
 V T E H V Q L L Q V I K K T E T D M S L
 caccgctcctgcaggagatctacaaggacttgactaggtcgacaagcttgccggccgca
 H P L L Q E I Y K D L Y -
 ctcgagcaccaccaccaccactgagat

Iniciadores de PCR:

PPARG	PPARG-S	GCTCAGACATATGGAGTCCGCTGACCTCCGGGC	(SEQ ID -NO:)
	PPARG-A	GTGACTGTGCACCTAGTACAAGTCCTTGTA	(SEQ ID -NO:)

PPAR δ : (SEQ ID NO: de Ácido nucleico) (SEQ ID -NO: da Proteína)

P1057. pET BAM6 PPARD G165-Y441-X

taatacgaactcactataggggaattgt
gagcggataacaattcccctctagaaataattttgtttaactttaagaaggagatatacc
atgaaaaaagggtcaccaccatcaccatcacggatcccagttacaacccacaggtggccgac
M K K G H H H H H G S Q Y N P Q V A D
ctgaaggccttctccaagcacatctacaatgcctacctgaaaaacttcaacatgacccaaa
L K A F S K H I Y N A Y L K N F N M T K
aagaaggcccgagcatcctcaccggcaagccagccacacggcgccctttgtgatccac
K K A R S I L T G K A S H T A P F V I H
gacatcgagacattgtggcaggcagagaaggggctgggtgtggaagcagttggatggc
D I E T L W Q A E K G L V W K Q L V N G
ctgcctccctacaaggagatcagcgtgcacgtcttctaccgctgccagtgaccacagtg
L P P Y K E I S V H V F Y R C Q C T T V
gagaccgtgcgaggagctcactgagttcgccaagagcatcccagcttcagcagcctcttc
E T V R E L T E F A K S I P S F S S L F
ctcaacgaccagggttacccttctcaagatggcgtgcacgaggccatcttcgccatgctg
L N D Q V T L L K Y G V H E A I F A M L
gcctctatcgtcaacaaggacgggctgctgtagccaacggcagtggtttgtcaccggt
A S I V N K D G L L V A N G S G F V T R
gagttcctgcgagcctccgcaaaccttcagtgatcattgagcctaagtttgaattt
E F L R S L R K P F S D I I E P K F E F
gctgtcaagttcaacgacctggaacttgatgacagtgacctggccctattcattgcgggc
A V K F N A L E L D D S D L A L F I A A
atcattctgtgtggagaccggccagggcctcatgaacgttccacgggtggaggctatccag
I I L C G D R P G L M N V P R V E A I Q
gacaccatcctgctgcccctcgaattccacctgcaggccaaccacctgatgccagtac
D T I L R A L E F H L Q A N H P D A Q Y
ctcttccccaagctgctgcagaagatggctgacctgcggaactggtcaccgagcagccc
L F P K L L Q K M A D L R Q L V T E H A
cagatgatgcagcggatcaagaagaccgaaaccgagacctcgctgcaccctctgctccag
Q M M Q R I K K T E T E T S L H P L L Q
gagatctacaaggacatgtactaagtcgaccaccaccaccaccactgagatccggct
E I Y K D M Y -
ggccctactggccgaaaggaattcgaggccagcagggccaccgctgagcaataactagca
taacccttggggcctctaaacgggtcttgaggggttttttg

Iniciadores de PCR:

PPARD	PPARD-G165	GTTGGATCCCAGTACAACCCACAGGTGGC	(SEQ ID -NO:)
	PPARD-A	GTGACTGTGCGACTTAGTACATGTCCTTGTAGA	(SEQ ID -NO:)

Exemplo 22: Avaliação Bio-química

O ensaio "screen" Alfa homogêneo foi empregado no modo de agonista para determinar a interação dependente de ligante dos PPARs (α , δ , γ) com o peptídeo de Biotina-PGC-1 coativador (biotina-AHX-DGTPPP QEAEEPSLLKLLLLAPANT-CONH₂ (SEQ ID -NO:), fornecido por Wiet). Todos os compostos testados foram serialmente diluídos 1:3 em DMSO para um total de 8 pontos de concentração. Amostras foram preparadas com PPAR-LBD rotulado por his preparado pelo Exemplo 21. Contas aceptoras de Ni-quelato foram adicionadas as quais ligam-se ao PPAR-LBD rotulado por his e contas doadoras de estreptavidina foram adicionadas as quais ligam-se à biotina do coativador (Perkin-Elmer #6760619M) tal que a atividade de agonista correlaciona-se ao sinal das contas aceptoras e doadoras em proximidade íntima. Cada amostra foi preparada misturando-se 1 μ l do composto e 15 μ l de mistura de 1,33x de receptor/peptídeo, incubando-se durante 15 minutos em temperatura ambiente, em seguida adicionando-se 4 μ l de contas 4x em tampão de ensaio. O tampão de ensaio foi HEPES a 50 mM, pH 7,5, KCl a 50 mM, DTT a 1 mM e 0,8% de BSA. Concentrações finais para cada amostra foram biotina-PGC-1 peptídeo a 25 nM, PPAR γ a 20 nM ou PPAR α ou δ a 10 nM e cada conta em 5 μ g/ml, com composto adicionado à concentração desejada que resulta em DMSO final de 5%. WY-14643(PPAR α), farglitazar (PPAR γ) e bezafibrato (PPAR δ) foram analisados como amostras de controle. As amostras foram incubadas durante 1 hora no escuro em temperatura ambiente antes de levar a leitura na leitora Fusion alpha ou Alpha Quest. A concentração de sinal vs. composto foi empregada para determinar a EC₅₀. Os dados foram expressos em μ Mol/L. Os pontos de dados do instrumento Fusion alpha foram transferidos para Assay Explorer® (MDL) para gerar uma curva e calcular o ponto de inflexão da curva como EC₅₀.

Exemplo 23: Ensaio de cotransfecção

Este ensaio serve para confirmar a atividade bioquímica observada (Exemplo 22) na modulação de molécula(s)-alvo planejadas no nível celular. Células 293T (ATCC) foram semeadas em 1-2 x 10⁶ de células por

poço de uma placa de 6 poços (Corning 3516) em 3 mL de meio de crescimento (meio de eagle de Dulbecco, Mediatech, com 10% de FBS). Estas foram incubados em 80-90% confluyente e o meio foi removido por aspiração. Estas células foram transfectadas com PPAR LBD e luciferase tal que a agonista resulta na ativação de luciferase. Medida de atividade de luciferase de células transfectadas tratadas com compostos diretamente correlaciona-se com atividade de agonista. Para 100 µl de meio de crescimento livre de soro foi adicionado 1 µg de pFR-Luc (número de catálogo de Stratagene 219050), 6 µl de Metafectene (Biontix, Inc.) e 1 mg de pGal4-PPAR-LBD (α , γ ou δ do Exemplo 21). Isto foi misturado invertendo-se, em seguida, incubado durante 15-20 minutos em temperatura ambiente e diluído com 900 µl de meio de crescimento livre de soro. Este foi revestido sobre as células 293T e incubado durante 4-5 horas a 37°C em incubadora de CO₂. O meio de transfecção foi removido aspirando-se e o meio de crescimento foi adicionado e as células incubadas durante 24 horas. As células foram em seguida suspensas em 5 ml de médio de crescimento e diluídas com um adicional de 15 ml de meio de crescimento. Para cada amostra de teste, 95 µl das células transfectadas foram transferidas para poço de uma placa de cultura de 96 poços. Compostos testados foram diluídos em DMSO em 200x a concentração final desejada. Isto foi diluído 10x com meio de crescimento e 5 µl foram adicionados aos 95 µl de células transfectadas. A placa foi incubada durante 24 horas a 37°C em incubadora de CO₂. Mistura de reação de luciferase foi preparada misturando-se 1 ml de tampão de lise, 1 ml de substrato em tampão de lise e 3 ml de tampão de reação (Kit de ensaio de Roche Diagnostics Luciferase #1814036). Para cada poço de amostra, o meio de crescimento foi substituído com 50 ml de mistura de reação e a placa agitada durante 15-20 minutos e a luminescência foi medida em uma leitora de placa Victor2 V (Perkin Elmer). A concentração de sinal vs. composto foi empregada para determinar a EC₅₀.

30 Compostos tendo EC₅₀ menor que ou igual a 1 µM no ensaio bioquímico do Exemplo 22 ou neste ensaio baseado em célula para pelo menos um dentre PPAR α , PPAR γ e PPAR δ são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14. Compostos da invenção tendo EC₅₀ menor que ou igual a 1 µM em pelo menos um dos ensaios de atividade de PPAR α , PPAR γ ou PPAR δ .

P-0001, P-0002, P-0005, P-0009, P-0010, P-0011, P-0017, P-0018, P-0019, P-0021, P-0025, P-0027, P-0029, P-0050, P-0056, P-0057, P-0058, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0064, P-0067, P-0068, P-0073, P-0074, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0080, P-0081, P-0082, P-0087, P-0089, P-0090, P-0091, P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0117, P-0118, P-0121, P-0126, P-0127, P-0129, P-0132, P-0133, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0138, P-0139, P-0140, P-0150, P-0152, P-0155, P-0156, P-0157, P-0158, P-0164, P-0165, P-0167, P-0174, P-0175, P-0178, P-0180, P-0186, P-0187, P-0188, P-0190, P-0191, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198, P-0200, P-0201, P-0202, P-0205, P-0208, P-0209, P-0210, P-0215, P-0217, P-0218, P-0220, P-0223, P-0224, P-0225, P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0239, P-0244, P-0247, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0262, P-0266, P-0267, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0280, P-0281, P-0282, P-0284, P-0285, P-0287, P-0288, P-0293, P-0295

5 Todas as patentes e outras referências citadas na especificação são indicativas do nível de experiência daqueles versados na técnica ao qual a invenção pertence e estão incorporadas por referência em sua totalidades, incluindo quaisquer tabelas e figuras, à mesma extensão como se cada referência tivesse sido incorporada por referência em sua totalidade individualmente.

10 Alguém versado na técnica apreciaria facilmente que a presente invenção está bem adaptada para obter as finalidades e vantagens mencionadas, bem como aqueles inerentes a essas. Os métodos, variâncias e composições descritas aqui como presentemente representativos de modalidades preferidas são exemplares e não são planejados como limitações no escopo da invenção. Mudanças nisso e outros usos ocorrerão por aqueles

versados na técnica, os quais estão abrangidos dentro do espírito da invenção e definidos pelo escopo das reivindicações.

Ficará facilmente evidente para alguém versado na técnica que substituições variadas e modificações podem ser feitas à invenção descrita aqui sem afastar-se do escopo e espírito da invenção. Por exemplo, variações podem ser feitas para fornecer compostos adicionais de Fórmula I e/ou vários métodos de administração podem ser empregados. Desse modo, tais modalidades adicionais estão dentro do escopo da presente invenção e das reivindicações seguintes.

10 A invenção ilustrativamente descrita aqui adequadamente pode ser praticada na ausência de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações que não estão especificamente descritos aqui. Desse modo, por exemplo, em cada exemplo aqui qualquer um dos termos "compreendendo", "consistindo essencialmente em" e "consistindo em" podem ser substituídos
15 com qualquer um dos outros dois termos. Os termos e expressões que foram empregados aqui são usados como termos de descrição e não de limitação, e não há nenhuma intenção no uso de tais termos e expressões de excluir quaisquer equivalentes das características mostradas e descritas ou porções destes, porém, é reconhecido que várias modificações são possí-
20 veis dentro do escopo da invenção reivindicada. Desse modo, deve ser entendido que embora a presente invenção tenha sido especificamente descrita por modalidades preferidas e características opcionais, modificação e variação dos conceitos aqui descritos podem ser recorridas por aqueles versados na técnica, e que tais modificações e variações são consideradas estar
25 dentro do escopo desta invenção como definido pelas reivindicações anexas.

Além disso, onde características ou aspectos da invenção são descritos em termos de grupos de Markush ou outro grupamento de alternativas, aqueles versados na técnica reconhecerão que a invenção é da mesma forma desse modo descrita em termos de qualquer membro individual ou
30 subgrupo de membros do grupo de Markush ou outro grupo.

Da mesma forma, a menos que indicado ao contrário, onde vá-

rios valores numéricos são fornecidos para modalidades, modalidades adicionais são descritas tirando-se quaisquer 2 valores diferentes como metas de uma faixa. Tais faixas estão da mesma forma dentro do escopo da invenção descrita.

- 5 Desse modo, modalidades adicionais estão dentro do escopo da invenção e dentro das seguintes reivindicações.

Sequências de PPAR

No. de Acesso de PPARA NM_005036 (SEQ ID NO:)

gcgcgcctc cttcggcggt cgcgccacgg accggcagge ggcggaccgc ggcccaggct
 gaagctcagg gccctgtctg ctctgtggac tcaacagttt gtggcaagac aagctcagaa
 ctgagaagct gtcaccacag ttctggaggc tgggaagttc aagatcaaag tgccagcaga
 ttcagtgcca tgtgaggacg tgcttcctgc tcatagata agagtagctt ggagctcggc
 ggcacaacca gcaccatctg gtcgcgatgg tggacacgga aagcccactc tgccccctct
 ccccactcga ggccggcgat ctagagagcc cgttatctga agagttcctg caagaaatgg
 gaaacatcca agagatttcg caatccatcg gcgaggatag ttctggaagc tttggcttta
 cggaatacca gtatttagga agctgtcctg gctcagatgg ctcggtcctc acggacacgc
 tttcaccagc ttcgagcccc tctcggtgga cttatcctgt ggtccccggc agcgtggacg
 agtctccag tggagcattg aacatcgaat gtagaatctg cggggacaag gcctcaggct
 atcattacgg agtccacgcg tgtgaaggct gcaagggtt ctttcggcga acgattcgac
 tcaagctggg gtatgacaag tgcgaccgca gctgcaagat ccagaaaaag aacagaaaca
 aatgccagta ttgtcgattt cacaagtgcc tttctgtcgg gatgtcacac aacgcgattc
 gttttggacg aatgccaaaga tctgagaaag caaaactgaa agcagaaatt cttacctgtg
 aacatgacat agaagattct gaaactgcag atctcaaatc tctggccaag agaattctacg
 aggctactt gaagaacttc aacatgaaca aggtcaaagc ccgggtcctc ctctcaggaa
 aggccagtaa caatccacct tttgtcatac atgatatgga gacactgtgt atggctgaga
 agacgctggg ggccaagctg gtggccaatg gcatccagaa caaggaggcg gaggctcgca
 tctttcactg ctgccagtg acgtcagtg agaccgtcac ggagctcacg gaattcgcca
 aggccatccc aggcttcgca aacttgacc tgaacgatca agtgacattg ctaaaatagc
 gagtttatga ggccatattc gccatgctgt cttctgtgat gaacaaagac gggatgctgg
 tagcgtatgg aatggggtt ataactcgtg aattcctaaa aagcctaagg aaaccgttct
 gtgatatcat ggaacccaag tttgattttg ccatgaagt caatgactg gaactggatg
 acagtgatat ctccctttt gtggctgcta tcatttctg tggagatcgt cctggccttc
 taaacgtagg acacattgaa aaaatgcagg agggattgt acatgtgctc agactccacc
 tgcagagcaa ccacccggac gatattcttc tcttcccaa acttcttcaa aaaatggcag
 acctccggca gctgggtgac gagcatgcgc agctgggtgca gatcatcaag aagacggag
 cggatgctgc ctgacacccg ctactgcagg agatctacag ggacatgtac ggaactcctt
 cagatcagcc acacctttc caggagtctt gaagctgaca gcactacaaa ggagacgggg
 gagcagcagc attttgcaca aatatccacc actttaacct tagagcttgg acagtctgag
 ctgtaggtaa ccggcatatt attccatata tttgttttaa ccagtacttc taagagcata
 gaactcaaat gctgggggta ggtggctaata ctcaggactg ggaagattac ggogaattat
 gctcaatggg ctgattttaa ctacccgat gttaatcaat gcacattgct ttagatcaca
 ttcgtgattt accatttaat taactggtaa cctcaaaatt cgtggcctgt cttoccattc
 accccgcttt tgactattgt gtcctttat aattctgaaa actaatcagc actttttaac
 aatgtttata atcctataag tctagatgta tccaaagggt aagtatgtaa aaagcagcaa
 aatattttatt tcaaagactt cacttctggt tctgaatct aaagaaagac aacatgctgc
 tttttaatca taggatggag aattttaaag aactgtttgg gccaggcaca gtcgctcata
 ctgttaatcc cagcactttg ggaggccgag gcgggtggat cacaaggtca gcagatcgag
 accatcctgg ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagccgggt
 gtgggtggcac atgcctgtaa tcccagctac tcgggaagct gaggcaggag aattgcttga
 accagggagt tggaggttc agtgagctaa gactgcacca ctgcactcca gcctgggtgac
 agaacgagac tctgtcttaa aaacaacaa acaaaaaaaaa aatctgttag ataagctatc
 aaaatgcagc tgttgtttt tttttggctc actgttttcg tggttgtaac taatatgtgg
 aaaggcccat ttccaggttt gcgtagaaga gccagaaaa cagagtctca agacccccgc
 tctggactgt cataagctag caccctggt aagcgggacg agacaagctc ccgaagcccc
 ccagcttct gctccactca gctccgtcca gtcaacctga acccaccag tccagctgtc
 tgtgggaatg gtgggtgtct tagggacaga ctgacacctt acttgtcagt gttcctccgg
 gccccatttg gcagctccc tatctttgt tatgttctt ttaaagata gatgtttat
 tgttttaact cttgggtgaca gtagatgctc tctggagcgc agacgaggca catgtgtctt
 catagcctgg gctgggtgg agccagtcac cctgcggatc gagagagggg gttaggtctt
 cttcaaatgg cagttttact tcaaatggca gatttcacaa gagttggta ttttttaca

tggtttaggt tgtaagtct cctttgtatg taaggtagtt ttttcaacat ctaaaatfff
 tgtttagcc ttcaaaacca acttaccac ctcagtccag ctgggaaggc agcgttgatt
 atggtagtt gtcaagaata tatggacctg gaaacacttt ctctctctgt ccacctggta
 gataaattgt cctgttgaga attttttagt ctggactgga actgccagga ccaccgcctc
 cagggagtcg ctgggcacct ggaggtatcg togatgcctc tccccatct ttagaaaatt
 tggctcttct gaggtcatta ttattttaag aatgattagg attgataagg gtcccatgac
 cagcattatg aaaatgag agtgggaagg acacagtggt agacttccac tagaaaaaag
 tgaaagttag ggtaggaca tctttttta aaaattaca atttagtccg ttttggttt
 tgtaatcagg ctaggcacag tggctcacac atggaatccc agcactttgg gaggccgagg
 tgggaggatc acttgagccc aggagtcca gaccagccta ggcaacatag caagaccctg
 tctgtacaca aaatftaaaa attagtccat cggggtggca cacatcagta gtcccagcta
 ctctgcaggc tgaggtggga ggattgcttg aaccaggag gtcgaggctg cagttagctg
 tgatctcacc actgcattcc agcctgggtg acagagttag attccaccct ctcccacccc
 ggcaaaaaaa aaaaaaaaag atgcaatcaa aggggctggt ggccagcaat ggagcagca
 gcggcgggca gtctgccccaa gtgtcttagg aaccaaagc aaataaaagt gttccatata
 atgccaccag ccaagtggcc atcctaattc agaaagaagc tagcctttga tgcctgtca
 tgggtgcatcc gtttcagtat tattcctaa aatgagaagc ccctgtgtca acaagatcca
 ggggctggag cccaatgcca agcctgtggt gtccccagcg accctgcagc tgctcgtct
 gatgtacct gtgccattca aggagatgtg gtccaggaaa gtgagcctca tggttttcag
 agaagtcatt gttctgttta cattttcata aaacctgttt aaaatagctc cccgtctcag
 gctttcagca gtaacagtga gctgactggc aagtctgatg ttagctcccg ggacactcag
 cagcgatggt gagcattttg gtttccttaa ggcccagcaa gacttccagg gacatctctg
 gtgaagccag aatggagaca cccgtgacct caggctgaaa gtcaactcagc attggtctct
 tgtgttgata ggggaaggaaa tcaggcattc ctatttcttt aaataacaaa accactaatt
 gccactcaat gctggaatat tttgggtcca ctaatcatag atttctcagg gcatcaatac
 tcaaatatag ctgattatg cccagttca aatgggaact attaacagag tgcatctctt
 gcttgctggg tttcaacaga catcagccaa aagaacaaaa gagatgtcag gacagattcc
 aggagtgtcg gagcacatgt gtggcaccog ctccctctgg cagcgaatgt aggaagtcgc
 caaatftacc cactottcaa caagtcattg tttaaacacg gtttttcatt ttctcaactt
 ttaatagcaa aaagtgcccc agtctcaga gacctaacag ccttgggtcta ccgtgctgac
 cagggtgaa gacagggcag ggactcctcc cagacgtgcc tcttgtgtgc cagctggctg
 tggctcggga gcagacgcag gcctctccat tgtccagggg agcctggcgg cgcacccctc
 ctctcccacc tcttggcaact tccagctggg tgtcccacat gttggattcc gtccccacca
 cacttccaga gaccggagaa ctgtgcaggg cctaaggccg tttggatgaa ttgtcaaac
 aagatgcttc cagttacagc ggcaggagcg ggactgggag cacgggctga cgggtgctgg
 tgccttctct cccacctcgc ttgcctgttt cgccttgacc ctctctccag tctccgtgag
 aagagtataa agcatcttcc taacgggtgt gtttgctata cgaacataat ggacgtgaag
 tggggcagaa acccagaact cagcattcaa ggatgcccag gagagctgtc cctgttttta
 agagctgtgt tttgttttgt ttgcatttta gagagcagac aaggcaccct tctgctgcgc
 tgatacgttt cttaactgg gccatttttag acccccaggg aaacagcctt cctggagcgt
 tgtctggagg ttccagggac agggcagcct cccagagccg agcaagagct caaggtacaa
 atgagagatt tgctataacc tgagaagtca acaacttagc caccacttcc ccgcaatgga
 ccatgtaaca aatacctcag caggccctgc aaaaggccat gctagagctg aggcgcacag
 cctgtggcct ctgtagttag ggcaggtggg atggagactc cttgagtgca cacacctgag
 cctgccaca cacaggggag cagcatctcg tatgacgtct ggaaggaact tcggttgtgt
 aaagggagcc ttgaagatac gtgcaaaaag tgctaccca atttggtgaa actgacattg
 ggcagctctt gggcttagga gaagcggcgg atgggtcccg cctgcagtga caaaccccc
 tccccgcacc gccccagca cccctctcc tcttcacctc ttctgctgg caacagggaa
 gccacttct cagagagacc ctaccagatg cggatggaaa cagatgcacc aaagcaagcc
 ctgatgaaac cgcgacttcc taaggctgt ctctctgaa cttgcacctg ggcctctctg
 tgtttggttc caagcacttc ccacctcaa ctcccatttt caaaccactg tatctctgcg
 cacatctgct acttaccagc cgcatacatg atggaggggt ttttggtcct gatccagtgg
 ccacacctgt ctttgaatg tctcactgaa ctccagtttt aaaatagatt cattgcttca
 acacagcaag cccaatgcac ccagctaaga ctggcttgac cgacagcctg gcctttgggtg
 gggggcttcc tggggcctgg ggaaagctgg ccacctcaa cagctggtac ctcttcaaca
 gtgtggcctt tcaaaatgca gatgccacca ggagaacatg cccacagctc accacctatg
 gatgccatgg ctctgggcag ctttcaaagc aggttctctg ggtctctca gctggttgag
 ggggtaacag caaatcagcc tccattttaa aatgaaaaca ccagcctcca gatgtagggc

ctgctgggtg ttgctagccg ctgggcccca ggcacgggtg actttctcca cctcctgcag
 cctccctggt gtttctagac tcttgccact ggtgagtga aggataggtg acccaggggc
 ctgcagcctt gtcctcagct cccatctcct ggactgccag cctcacctc tgcagttagc
 atggttggcc tgatgcaggg atcccagggg attacttttt agacctctt tcacattcag
 aaaagtagta tagattcagg agaggcaaga aaattatgct gtccatagaa gtcacccatg
 aagactgatg ccaccacctg aaggctcatg attgttaaaa atgtccacgg gaaacctctg
 tccacaggag gtttgtctca acacttccca tttttacggc attggcattg ccaagcatgg
 ggaagtatct gctcttctca tgttaaaagt ggcccagctt ttcttaactc agtccaagct
 gacttgttta gctgcactgg aattttctac caaccaaata tttgcatcga gcaaagggg
 ctgtgtgcac ctccctaag gacagcatga tggctgctgt cattcaagcc catcttcaga
 cgtcacagtc tggaaagtga atgtccacaa acatctgtgg cagaaaaggc tatacggacc
 acccagttgt gctgcagctt tacagagcaa ggaaggggtg tggcaaataa atgattaacc
 tgccctgact gtgctgaggg caacaaaggc catctcacca aaggattatt cgatgccatt
 aatcatccc gtgacctcc tgcttccgag tccatggcct ttgccaggg catgtactcc
 cctgagaggg cttctgccta gaaagatcta tgactgggtt ccaaagttga ggccatgggt
 tttgctggga tttagatatt tcagggcacc attttgacag cattcaggaa aacggttatt
 gaccccatag actagggtta gaataaaggc aataaatttg gtctgactca gaatatagga
 gatccatata tttctctgga aaccacagtg tacaactaaa tgtgaaattg aaggttttgt
 taaaaagaaa aagataatga gcttcatgct ttgtttaatt acataatgat ttccattacg
 ctatctctgt gaaatgcagc aggttcttaa acgttatttc agtggcatgg gctggaagct
 tatcacaana agccatgtgt gtggccttat cagaacagaa agagacaggc tggtgcccaa
 ggctgctgcc tgcctccact tttgccagct ctggacatct gaggacgctc cggcagatct
 ggaatggggc cctcaactga ccatttgctt ctcagaattt cagtttgaga catgagaggt
 ataactcagtt acttttctcc cccagagaa acccttttgg gaggggagag gagctatggt
 atgtggttca gctgaaacac atacaactgc atccttttgg agtcctttgc caacaaaaac
 agaccaacag accagatggt gtccatgttc aatatcatgt cttgatggac gacactgatg
 acctcaataa cttgagtggg ctcatggtct ttagatggat tatttgaaaa aaaaaaaaaa
 aaaagagaga aaaaataatt gatttttaca tcagagatag caaactaaga cctggggagg
 ggggtcagct tttattttat tttattttt ttaagtttgc tagttgggtc aaatgtgagg
 aggagggagt ctacctgcca cctctctct tgccccctct ctgcccacac atccagcctc
 caaaatccat tcatttaatg aattgataaa gtgcccgtgca aactggtgca caaacaggcc
 ccagtcacac gcagcctggc tcctagggaa agtgggtgacc gggcgtggg gggcatgccg
 cagccctggg acacagtcgg gcacctccc cggacccca ggccttggct gtgcctcaag
 tcagagaggg tcagccttca ggccccggg acgagtgact ggccgatcat ttcacaataa
 aatcactcac tttggcaac ttcacttttt ttaaggcaca gtcagttcct ttctcatgt
 acctcacaana agatgaagac catgtagtac tcttttgggt aaagttacag tgtcatgtt
 aaatatcact tttttotaca ttgtgtggta aaaagaacta cgttaatagc tatactttaa
 atactgtgat ttgacttttt gaaaaatct ctaatacaaa tattttacta acttacaatc
 actcatttaa taagaaacat ttggattcct ttgaaatcag tgtaattga ctcatattct
 taaaagcctg gctcttgacc ctattggaaa cacaaaggaa gctgaaatca aacatctaaa
 atacactgcg tacacgtgtg cgtgcacaca cacacacaca cacacacaca cacagctctt
 catttctcct gagccatgca gaatttactt tcaatgtgga aatctgttcc cttaccaca
 ctgtatatgc acagagcaca agagaggcta tctctagtca cttccaccag cgaggcctta
 gactccgtat tagaggccac cgatttcata caacagtgtt cgcctaaaga cccttacta
 ttcttgttta gtaaatagct gtctgctcct caggaactg ttacctatgg gttattacca
 aagaacgctg gcaattggaa atgtcctgat gaaattcct tgcacgtgcc ggttctctgg
 catcctccag gtggcccaac ccaaagcaga aagcagaaac cacagacccc gtgagtctcc
 ccataccttg tttccaataa cttggcaaaa cttcttgggt catattgggt acacctctg
 ggattcataa tgccattagg ctaaaacct aagagagagg gttgacagaa acacacgca
 gaatgaggca gatcccagag caaggactgg gccagactc tccacatgtg ctctactagt
 gagtgctta tactctcagt attttggggc ttacagcttc ttatttgtgc taaaaaggtg
 cagttccaaa gtaggaactg ccacacaggc cccagcatcc tctctccaac ttcatacctc
 tctcctggtg gggggagcgg gcatccagga cctccggaat caaggatgtg cagagaagag
 cgaaagtaat tttctagtc acatgaactg attggtcca ggcaattaga aaatggctat
 aaaataacct taattttaaa aaaaaatctt gggctctcgt tttcctatta ggagactgaa
 ctgaccacat gtattgattt atatcctgaa tatatgggaa cttctgtgtt tgggatgtcc
 tactgtaaga ctgatgaatg tacagagtta atttcagggt acagttttgc cttaatgggt
 ttaaaaaata aactattttt taaaatttt

No. de Acesso de PPARA NP_005027 (SEQ ID NO:)

MVDTESPLCP LSPLEAGDLE SPLSEEFLOE MGNIQEISQS IGEDSSGSFG FTEYQYLGSC
 PGSDGSVITD TLSPASSPSS VTYPVVPGSV DESPSGALNI ECRICGDKAS GYHYGVHACE
 GCKGFFRRTI RLKLVYDKCD RSCKIQKKNR NKCQYCRFHK CLSVGMASHNA IRFGRMPRSE
 KAKLKAELIT CEHDIEDSET ADLKSLAKRI YEAYLKNFNM NKVKARVILS GKASNNPPFV
 IHDMETLCMA EKTLVAKLVA NGIQNKAEV RIFHCCQCTS VETVTELTEF AKAI PGFANL
 DLNDQVTLK YGVYEAIFAM LSSVMNKDGM LVAYGNFIT REFLKSLRKP FCDIMEPKFD
 FAMKFNALEL DDSDISLFVA AIICGDRPG LLNVGHIEKM QEGIVHVLRL HLQSNHPDDI
 flfpkl1qkm adlrqlvteh aqlvqiikt esdaalhp11 qeiyrmy

No. de Acesso de PPARG NM_015869 (SEQ ID -NO:)

actgatgtct tgactcatgg gtgtattcac aaattctggt acttcaagtc tttttctttt
 aacggattga tcttttgcta gatagagaca aaatatcagt gtgaattaca gcaaaccctt
 attccatgct gttatgggtg aaactctggg agattctcct attgaccag aaagcgattc
 cttcactgat acactgtctg caaacatata acaagaaatg accatgggtg acacagagat
 gccattctgg cccaccaact ttgggatcag ctccgtggat ctctccgtaa tggagacca
 ctcccactcc tttgatatac agcccttcac tactgttgac ttctccagca tttctactcc
 acattacgaa gacattccat tcacaagaac agatccagtg gttgcagatt acaagtatga
 cctgaaactt caagagtacc aaagtgcaat caaagtggag cctgcatctc caccttatta
 ttctgagaag actcagctct acaataagcc tcatgaagag ccttccaact ccctcatggc
 aattgaatgt cgtgtctgtg gagataaagc ttctggattt cactatggag ttcatgcttg
 tgaaggatgc aagggtttct tccggagaac aatcagattg aagcttatct atgacagatg
 tgatcttaac tgtcggatcc acaaaaaaag tagaaataaa tgtcagttact gtcggtttca
 gaaatgcctt gcagtgggga tgtctcataa tgccatcagg tttgggaggga tgccacaggc
 cgagaaggag aagctggttg cggagatctc cagtgatata gaccagctga atccagagtc
 cgctgacctc cgggacctgg caaaacattt gtatgactca tacataaagt ccttcccgtc
 gaccaaagca aaggcgaggg cgatcttgac aggaaagaca acagacaaat caccattcgt
 tatctatgac atgaattcct taatgatggg agaagataaa atcaagttca aacacatcac
 cccctgcag gagcagagca aagaggtggc catccgcatc tttcagggtt gccagtttctg
 ctccgtggag gctgtgcagg agatcacaga gtatgccaaa agcattcctg gttttgtaaa
 tcttgacttg aacgaccaag taactctcct caaatatgga gtccacgaga tcatttacac
 aatgctggcc tccttgatga ataaagatgg ggttctcata tccgagggcc aaggcttcat
 gacaagggag tttctaaaga gcctgcgaaa gccttttggg gactttatgg agcccaagtt
 tgagtttgct gtgaagttca atgactgga attagatgac agcgacttg caatatttat
 tgctgtcatt attctcagtg gagaccgcc aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga
 cattcaagac aacctgctac aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc
 ctacagctg tttgccaagc tgctccagaa aatgacagac ctacagacaga ttgtcacgga
 acacgtgcag tctactgcagg tgatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttcaccctgct
 cctgcaggag atctacaagg acttgtaacta gcagagagtc ctgagccact gccaacattt
 cccttcttcc agttgacta ttctgagggg aaatctgaca cctaagaaat ttactgtgaa
 aaagcatttt aaaaagaaaa ggttttagaa tatgatctat tttatgcata ttgtttataa
 agacacattt acaatttact tttaatatta aaaattacca tattatgaaa aaaaaaaaaa
 aaa

No. de Acesso de PPARG NP_056953 (SEQ ID -NO:)

MGETLGDSPD DPESDSFTDT LSNISQEMT MVDTEMPFWP TNFGISSVDL SVMEDHSHSF
 DIKPFTTVDF SSISTPHYED IPFTRTDPVV ADYKYDLKLQ EYQSAIKVEP ASPPYSEKT
 QLYNKPHEEP SNSLMAIECR VCGDKASGFH YGVHACEGCK GFFRRTIRLK LIYDRCDLNC
 RIHKKSRNKC QYCRFQKCLA VGMSHNAIRF GRMPQAEKEK LLAEISSDID QLNPEADLR
 ALAKHLYDSY IKSFPLTKAK ARAILTGKTT DKSPFVIYDM NSLMMGEDKI KFKHITPLQE
 QSKEVAIRIF QGCQFRSVEA VQEITEYAKS IPGFVNLDLN DQVTLLKYGV HEIITYMLAS
 LMNKDGLVIS EGQGFMTREB LKSLRKPFGD FMEPKFEFAV KFNALELDDS DLAIPIAVII
 LSGDRPGLLN VKPIEDIQDN LLQALELQLK LNHPESSQLF AKLLQKMTDL RQIVTEHVQL
 LQVIKKTETD MSLHPLLQEI YKDLY

No. de Acesso de PPARD NM_006238 (SEQ ID -NO:)

gcggagcgtg tgacgctgcg gccgcgcgg acctggggat taatgggaaa agttttggca
 ggagcgggag aattctgcyg agcctgcggg acggcggcgg tggcgccgta ggcagccggg
 acagtgttgt acagtgtttt gggcatgcac gtgatactca cacagtggct tctgctcacc
 aacagatgaa gacagatgca ccaacgaggc tgatgggaac caccctgtag aggtccatct
 gcgttcagac ccagacgatg ccagagctat gactgggcoct gcaggtgtgg cgcggagggg
 agatcagcca tggagcagcc acaggaggaa gccctgagg tccgggaaga ggaggagaaa
 gaggaagtgg cagaggcaga aggagcccca gagctcaatg ggggaccaca gcatgcactt
 ccttcagca gctacacaga cctctcccgg agctcctcgc caccctcact gctggacca
 ctgcagatgg gctgtgacgg ggctcatgc ggcagcctca acatggagtg ccgggtgtgc
 ggggacaagg acatgggctt cactacggg gttcatgcat gtgaggggtg caagggcttc
 tccgctcgta cgatccgcat gaagctggag tacgagaagt gtgagcgcag ctgcaagatt
 cagaagaaga accgcaacaa gtgccagtac tgccgcttcc agaagtgcct ggactgggg
 atgtcacaca acgctatccg ttttggctcg atgccggagg ctgagaagag gaagctgggtg
 gcagggctga ctgcaaacga ggggagccag tacaaccac aggtggccga cctgaaggcc
 ttctccaagc acatctacaa tgccctacctg aaaaacttca acatgaccaa aaagaaggcc
 cgcagcatcc tcaccggcaa agccagccac acggcgcctt ttgtgatcca cgacatcgag
 acattgtggc aggcagagaa ggggctgggt tgggaagcagt tggatgaatg cctgcctccc
 tacaaggaga tcagcgtgca cgtctttctac cgctgccagt gcaccacagt ggagaccgtg
 cgggagctca ctgagttcgc caagagcatc cccagcttca gcagcctctt cctcaacgac
 caggttacc tctcaagta tggcgtgcac gaggccatct tcgccatgct ggctctatc
 gtcaacaagg acgggctgct ggtagccaac ggcagtggct ttgtcaccg tgagttcctg
 cgcagcctcc gcaaaccctt cagtgatatc attgagccta agtttgaatt tgcgtcaag
 ttcaacgccc tggaaactga tgacagtgc ctggccctat tcattgccc catcattctg
 tgtggagacc ggccaggcct catgaacgtt ccacgggtgg aggetatcca ggacaccatc
 ctgcgtgccc tcgaattcca cctgcaggcc aaccaccctg atgccagta cctcttcccc
 aagctgctgc agaagatggc tgacctgcgg caactggtca ccgagcacgc ccagatgatg
 cagcggatca agaagaccga aaccgagacc tcgctgcacc ctctgctcca ggagatctac
 aaggacatgt actaacggcg gcaccagggc ctccctgcag actccaatgg ggccagcact
 ggagggggccc acccacatga cttttccatt gaccagccct tgagcaccgg gcctggagca
 gcagatgccc acgatgccc tcagacacat gacaccacag gcctctggct cctgtgccc
 tctctcccgc tctctcagc cagctctctt cctgtctttg ttgtctcct cttctcagt
 tctctttct tttctaattc ctgttgcctt gttcttctt tctgtagggt ttctctctc
 ccttctcct tgccctcct tctctctct acccccaag tctgtcctcc tttctattc
 tgtgagatgt tttgtattat ttaccagca gcatagaaca ggacctctgc ttttgacac
 cttttccca ggagcagaag agagtggggc ctgccctctg ccccatcatt gcacctgcag
 gcttaggtcc tcaactctgt ctctgtctt cagagcaaaa gacttgagcc atccaagaa
 acactaagct ctctgggcct gggttccagg gaaggctaag catggcctgg actgactga
 gccccctata gtcattggggc ccctgctgca aaggacagtg ggcaggaggc cccaggctga
 gagccagatg cctcccaag actgtcattg cccctccgat gctgaggcca cccactgacc
 caactgatcc tgcctcagca gcacacctca gcccactga caccagtggt ccttccatct
 tcacactggg ttgccaggcc aatggtgctg atggcccct gcaactggccg ctggacggca
 ctctcccagc ttggaagtag gcaggggtcc ctccaggtgg gccccacct cactgaagag
 gagcaagtct caagagaagg aggggggatt ggtggttgg ggaagcagca cacccaattc
 tgcccctagg actcggggtc tgagtcctgg ggtcaggcca gggagagctc gggcaggcc
 ttccgcccag actcccactg cccccctgcc cagtagcagc cgccacatt gtgtcagcat
 ccagggccag ggctggcct cacatcccc tgctccttc tctagctggc tccagggag
 ttccagggccc actccccctg aagctgcccc tccagcacac acacataagc actgaaatca
 ctttacctgc aggtccatg cacctcctt ccctccctga ggcaggtgag aaccagaga

```

gaggggacctg caggtgagca ggcaggctg ggcaggctt cgggggaggg aggggtcctg
caggtcctgg tgggtcagcc cagcacctgc tcccagtggg agcttcccgg gataaactga
gcctgttcat tctgatgtcc atttgtocca atagctctac tgccctcccc tccccttta
ctcagcccag ctggccacct agaagtctcc ctgcacagcc tctagtgtcc ggggaccttg
tgggaccagt cccacaccgc tggtcctgc cctcccctgc tcccaggttg aggtgcgctc
acctcagagc agggccaaag cacagctggg catgccatgt ctgagcggcg cagagccctc
caggcctgca ggggcaagg gctggctgga gtctcagagc acagaggtag gagaactggg
gttcaagccc aggttcctg ggtcctgcct ggctcctccc cccaaggagc cattctgtgt
gtgactctgg gtggaagtgc ccagcccctg cccctacggg cgctgcagcc tccctccat
gccccaggat cactctctgc tggcaggatt cttcccgcct cccacctacc cagctgatgg
gggttgggt gcttccttc aggccaaagg tatgaagga cagctgctgg gaccacctc
ccccccccg gccacatgcc gcgtccctgc cccgaccgg gtctgggtgt gaggatacag
ctcttctcag tgtctgaaca atctccaaaa ttgaaatgta tatttttgct aggagcccca
gcttctctgt tttttaatat aaatagtgt cacagactga cgaaacttta aataaatggg
aattaaatat ttaa

```

No. de Acesso de PPARD NP_006229 (SEQ ID NO:)

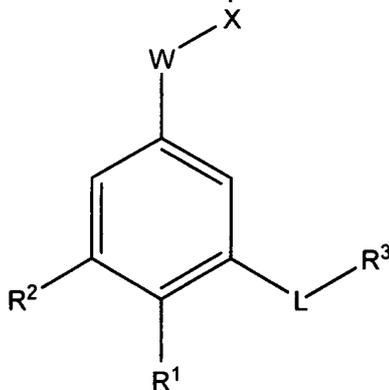
```

MEQPQEEAPE VREEEKEEV AEAEGAPELN GGPQHALPSS SYTDLSRSSS PPSLLDQLQM
GCDGASCGSL NMECRVCGDK ASGFHYGVHA CEGCKGFFRR TIRMKLEYEK CERSCKIQKK
NRNKCQYCRF QKCLALGMSH NAIRFGRMPE AEKRKLVAGL TANEGSQYNP QVADLKAFSK
HIYNAYLKNF NMTKKKARSI LTGKASHTAP FVIHDIETLW QAEKGLVWKQ LVNGLPPYKE
ISVHVFYRCQ CTTVETVREL TEFKASIPSF SSLFLNDQVT LLKYGVHEAI FAMLASIVNK
DGLLVANGSG FVTREFLRSL RKPFSDIIEP KFEFAVKFNA LELDDSDLAL FIAAIIICGD
RPGLMNVPRV EAIQDTILRA LEFHLQANHP DAQYLFPKLL QKMADLRQLV TEHAQMMQRI
KKTETETSLH PLLQEIYKDM Y

```

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes,
em que:

5 X é selecionado a partir do grupo que consiste em $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$ e um isómero de ácido carboxílico;

W é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-NR^{51}(CR^4R^5)_{1-2}$, $-O-(CR^4R^5)_{1-2}$, $-S-(CR^4R^5)_{1-2}$, $-(CR^4R^5)_{1-3}$ e $-CR^6=CR^7$;

10 R¹ e R² são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, $-SR^9$ e $-OR^9$, em que alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

15 R³ é selecionado a partir do grupo que consiste em $-[(CR^4R^5)_m-(Y)_p]_r-R^{10}$ e $-[(CR^4R^5)_m-(Y)_p]_r-Ar_1-M-Ar_2$;

25 L é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$,

$-NR^{52}-$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{52}-$, $-NR^{52}C(Z)-$, $-NR^{52}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{52}-$,
 $-NR^{52}C(Z)NR^{52}-$ e $-NR^{52}S(O)_2NR^{52}-$;

Y é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$,
 $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)-$, $-NR^{54}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{54}-$,
 5 $-NR^{54}C(Z)NR^{54}-$ e $-NR^{54}S(O)_2NR^{54}-$;

Ar_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em arileno op-
 cionalmente substituído e heteroarileno opcionalmente substituído;

M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação
 covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$ e $-S(O)_n-$;

10 Ar_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila opcio-
 nalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída ;

R^4 e R^5 em cada ocorrência são independentemente seleciona-
 dos a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em
 que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituin-
 15 tes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi
 inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior
 substituído por flúor; ou

um R^4 ou R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em
 fenila, heteroarila monocíclica de 5 -7 membros, cicloalquila monocíclica de
 20 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer
 outros dentre R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo
 que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é
 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a par-
 tir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior
 25 substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e
 em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heteroci-
 cloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais
 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$,
 $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcó-
 30 xi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído
 por flúor; ou

quaisquer dois dentre R^4 e R^5 nos mesmos ou diferentes carbo-

nos combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

um dentre R^6 e R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e o outro dentre R^6 e R^7 é hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

R^6 e R^7 combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que

a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R⁹ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R⁹ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R⁹ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto que, entretanto, qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que substituintes de cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de alquila, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída;

R^{51} e R^{52} em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, entretanto, contanto que qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de -NR⁵¹- ou -NR⁵²- seja flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^{53} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{53} for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de -NR⁵³-, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{53} for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de -NR⁵³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -C(Z)NR¹¹R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹³, -C(Z)R¹³ e -C(Z)OR¹⁵, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, entretanto, contanto que qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao N de qualquer -NR⁵³ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais subs-

- tituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{C(Z)}\text{R}^{21}$, $-\text{C(Z)}\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C(Z)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C(NH)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{21}\text{C(Z)}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{C(Z)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{21}\text{S(O)}_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$ e $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$;
- 10 R^{54} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{54} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de qualquer $-\text{NR}^{54}$ -, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{54} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de qualquer $-\text{NR}^{54}$ -, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição
- 15 no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao N de qualquer $-\text{NR}^{54}$ - seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{C(Z)}\text{R}^{21}$, $-\text{C(Z)}\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C(Z)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C(NH)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{21}\text{C(Z)}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{C(Z)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{21}\text{S(O)}_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$ e $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$;
- 20
- 25
- 30

R^{11} e R^{12} em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou R^{12} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou R^{12} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$; ou

R^{11} e R^{12} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino,

dialquilamino e cicloalquilamino;

R^{13} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{13} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste
 5 seja ligado a C(Z) de $-C(Z)R^{13}$ ou $-S(O)_2$ de $-S(O)_2R^{13}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{13} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a C(Z) de $-C(Z)R^{13}$ ou $-S(O)_2$ de $-S(O)_2R^{13}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes
 10 selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$,
 15 $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que a alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, substituintes opcionais de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais
 20 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$;

R^{15} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{15} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado a O de $-OR^{15}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto,
 25 que quando R^{15} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a O de $-OR^{15}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste
 30 em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao O de qualquer $-OR^{15}$ seja sele-

cionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila seja opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também
 5
 10 opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R¹⁶ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 mem-
 15 bros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído
 20 por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R¹⁶ for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao O de
 25 -OR¹⁶ seja flúor;

R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloal-
 30 quilula monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por

flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R¹⁷ e/ou R¹⁸ for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de -NR¹⁷R¹⁸ seja flúor; ou

R¹⁷ e R¹⁸ junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila monocíclica contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R¹⁹ e R²⁰ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que a alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³; ou

R¹⁹ e R²⁰ combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica

de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R²¹, R²² e R²³ em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila inferior ligado ao O, S ou N de qualquer de -OR²¹, -SR²¹, -NR²¹, -NR²² ou -NR²³ seja flúor e também contanto, entretanto, que R²¹ ligado a S, S(O), S(O)₂ ou C(Z) não seja hidrogênio; ou

R²² e R²³ junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

Z é O ou S;

m é 1, 2, 3 ou 4;

n é 1 ou 2;

p é 0 ou 1, contanto, que quando p for 1, m seja 1 e L seja -O-, -S-, -NR⁵²-, -C(Z)NR⁵²-, -S(O)₂NR⁵²-, -NR⁵²C(Z)NR⁵²- ou -NR⁵²S(O)₂NR⁵²-, em seguida Y não seja -O-, -S-, -NR⁵³-, -NR⁵⁴C(Z)-, -NR⁵⁴S(O)₂-, -NR⁵⁴C(Z)NR⁵⁴- ou -NR⁵⁴S(O)₂NR⁵⁴-; e

r é 0 ou 1.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é $-S(O)_2$ e R^3 é R^{10} , em que R^{10} é fenila opcionalmente substituída.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^{10} é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior e alcóxi inferior substituído por flúor.

10 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é O e R^3 é R^{10} , em que R^{10} é fenila opcionalmente substituída.

15 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^{10} é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior e alcóxi inferior substituído por flúor.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$.

20 7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-OR^9$ e R^1 é hidrogênio.

25 9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor.

30 10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que X é $-C(O)OR^{16}$.

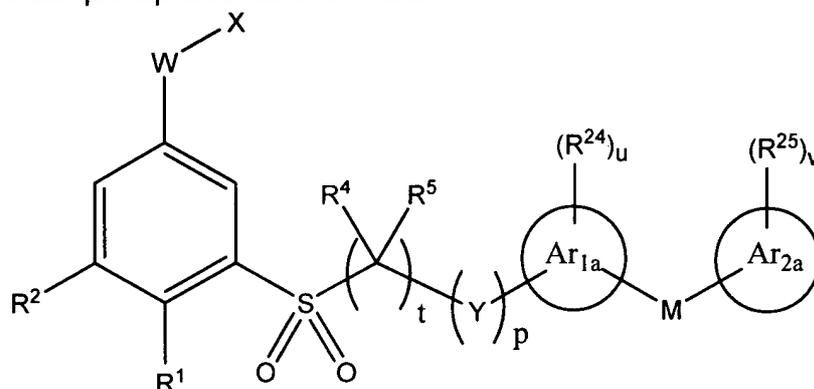
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^{16} é H.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que W é $-(CR^4R^5)_{1-3}-$.

13. Composto de reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que W é CH_2 ou CH_2CH_2 .

5 14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, alcóxi inferior e alquiltio inferior.

10 15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes, em que:

X é selecionado a partir do grupo que consiste em $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$ e um isómero de ácido carboxílico;

15 W é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-NR^{51}(CR^4R^5)_{1-2}-$, $-O-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $-S-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $-(CR^4R^5)_{1-3}-$ e $-CR^6=CR^7-$;

20 Y é selecionado a partir do grupo que consiste em -O-, -S-, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)-$, $-NR^{54}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)NR^{54}-$ e $-NR^{54}S(O)_2NR^{54}-$;

M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, -O-, -S-, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$ e $-S(O)_n-$;

Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em arileno e heteroarileno;

25 Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em arila e he-

teroarila;

R^1 e R^2 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, $-SR^9$ e $-OR^9$, em que alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^4 e R^5 em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

um R^4 ou R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcó-

xi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

5 quaisquer dois dentre R^4 e R^5 nos mesmos ou diferentes carbonos combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que
10 consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e al-
15 quiltio inferior substituído por flúor;

R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior
20 substituído por flúor; ou

um dentre R^6 e R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e o outro dentre R^6 e R^7 é hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é op-
25 cionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais
30 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído

por flúor; ou

R^6 e R^7 combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^9 em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R^9 for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R^9 for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que substituintes de cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de alquila, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila infe-

rior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

5 R^{51} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, entretanto, contanto que qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de -NR⁵¹ seja flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

15 R^{53} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{53} for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de -NR⁵³, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{53} for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de -NR⁵³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -C(Z)NR¹¹R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹³, -C(Z)R¹³ e -C(Z)OR¹⁵, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao N de qualquer -NR⁵³ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹,

-SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³,
 -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³,
 -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em
 5 que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila
 inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também
 opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a
 partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R⁵⁴ em cada ocorrência é independentemente selecionado a
 partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila,
 10 contanto, entretanto, que quando R⁵⁴ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de
 alceno deste seja ligado ao N de qualquer -NR⁵⁴, C₃₋₆ alquinila, contanto,
 entretanto, que quando R⁵⁴ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino des-
 te seja ligado ao N de qualquer -NR⁵⁴, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e
 heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcio-
 15 nalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do
 grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heteroci-
 cloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição
 no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao N de qual-
 quer -NR⁵⁴ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, ciclo-
 20 alquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila,
 heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um
 ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo-
 gênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹,
 -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹,
 25 -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, al-
 quenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de al-
 quila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterociclo-
 alquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um
 ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -
 30 OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R¹¹ e R¹² em cada ocorrência são independentemente selecio-
 nados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ al-

quenila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou R^{12} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou R^{12} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$; ou

R^{11} e R^{12} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

R^{13} em cada ocorrência é independentemente selecionado a

partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R¹³ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado a C(Z) de -C(Z)R¹³ ou -S(O)₂ de -S(O)₂R¹³, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R¹³ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a C(Z) de -C(Z)R¹³ ou -S(O)₂ de -S(O)₂R¹³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que a alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, substituintes opcionais de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R¹⁵ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R¹⁵ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao O de -OR¹⁵, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R¹⁵ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao O de -OR¹⁵, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao O de qualquer -OR¹⁵ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes

selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, alquila inferior, alquênila inferior e alquinila inferior, em

5 que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquênila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$ e $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$;

R^{16} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

10 alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{OH}$,

15 $-\text{NH}_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OH}$,

20 $-\text{NH}_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R^{16} for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao O de $-\text{OR}^{16}$ seja flúor;

R^{17} e R^{18} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de

25 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por

30 flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que

consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R¹⁷ e/ou R¹⁸ for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de -NR¹⁷R¹⁸ seja flúor; ou

5 R¹⁷ e R¹⁸ junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila monocíclica contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

10 R¹⁹ e R²⁰ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³; ou

25 R¹⁹ e R²⁰ combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que

30

consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R²¹, R²² e R²³ em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila inferior ligado ao O, S ou N de qualquer de -OR²¹, -SR²¹, -NR²¹, -NR²² ou -NR²³ seja flúor e também contanto, entretanto, que R²¹ ligado a S, -S(O), -S(O)₂ ou C(Z) não seja hidrogênio; ou

R²² e R²³ junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

R²⁴ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, -NO₂, -CN, -OR²⁶, -SR²⁶, -OC(O)R²⁶, -OC(S)R²⁶, -C(O)R²⁶, -C(S)R²⁶, -C(O)OR²⁶, -C(S)OR²⁶, -S(O)R²⁶, -S(O)₂R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -C(S)NR²⁷R²⁸, -S(O)₂NR²⁷R²⁸, -C(NH)NR²⁷R²⁸, -NR²⁶C(O)R²⁶, -NR²⁶C(S)R²⁶, -NR²⁶S(O)₂R²⁶, -NR²⁶C(O)NR²⁷R²⁸, -NR²⁶C(S)NR²⁷R²⁸, -NR²⁶S(O)₂NR²⁷R²⁸ e -NR²⁷R²⁸, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸ e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e R³⁵;

R^{25} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{29}$, $-SR^{29}$, $-OC(O)R^{29}$, $-OC(S)R^{29}$, $-C(O)R^{29}$, $-C(S)R^{29}$, $-C(O)OR^{29}$, $-C(S)OR^{29}$, $-S(O)R^{29}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-C(O)NR^{29}R^{29}$, $-C(S)NR^{29}R^{29}$, $-S(O)_2NR^{29}R^{29}$, $-C(NH)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{29}C(O)R^{29}$, $-NR^{29}C(S)R^{29}$, $-NR^{29}S(O)_2R^{29}$, $-NR^{29}C(O)NR^{29}R^{29}$, $-NR^{29}C(S)NR^{29}R^{29}$, $-NR^{29}S(O)_2NR^{29}R^{29}$ e $-NR^{29}R^{29}$, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $-NR^{37}R^{38}$ e R^{32} e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $-NR^{37}R^{38}$, R^{35} e R^{32} e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $-NR^{37}R^{38}$, R^{35} , R^{33} e R^{34} ;

R^{26} , R^{27} e R^{28} em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alceno deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R^{24} e C_{3-6} alquinila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alcino deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R^{24} , em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $-NR^{37}R^{38}$ e R^{35} , também contanto, entretanto, que R^{26} ligado a S, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ não seja hidrogênio; ou

R^{27} e R^{28} combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar cicloalquilamino;

R^{29} , R^{30} e R^{31} em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alceno deste seja liga-

do a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁵, C₃₋₆ alquinila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alcino deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁵, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila ou

5 R³⁰ e R³¹ combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar uma heterocicloalquila de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e R³² e em que alqueni-
10 la inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, R³⁵ e R³² e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila de 5-7 membros e heteroarila contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros são opcionalmente substituídas com um ou mais
15 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR³⁶, -SR³⁶, -NHR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³³, -R³⁴ e -R³⁵, também contanto, entretanto, que R²⁹ ligado a S, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ não seja hidrogênio;

 R³² em cada ocorrência é independentemente selecionado a
20 partir do grupo que consiste em cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³³, -R³⁴ e -R³⁵;

25 R³³ em cada ocorrência é independentemente alqueni inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³⁵;

 R³⁴ em cada ocorrência é independentemente alquinila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³⁵;

30 R³⁵ em cada ocorrência é independentemente alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a par-

tir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$;

R^{36} , R^{37} e R^{38} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino ou $-NR^{37}R^{38}$ é cicloalquilamino, entretanto, contanto que qualquer substituição no inferior carbono de alquila ligado ao O, S ou N de qualquer de OR^{36} , SR^{36} , NR^{36} , NR^{37} ou NR^{38} seja flúor e também contanto, entretanto, que R^{36} ligado a S não seja hidrogênio;

Z é O ou S;

n é 1 ou 2;

u é 0, 1, 2, 3 ou 4;

v é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

15 p é 0 ou 1; e

t é 0, 1, 2, 3 ou 4, contanto, entretanto, que quando $t = 0$, em seguida $p = 0$.

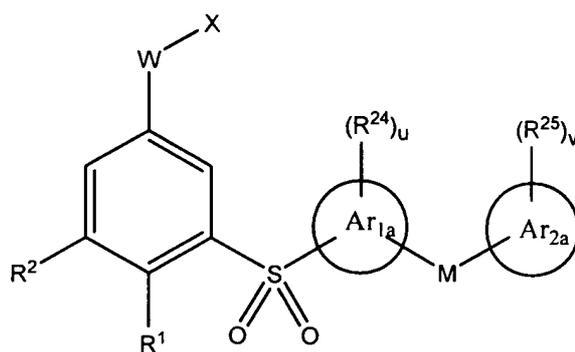
16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$.

20 17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio-ou-halo.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-OR^9$ e R^1 é hidrogênio.

25 19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor.

30 20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halo.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-OR^9$ e R^1 é hidrogênio.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, caracterizado pelo fato de que Ar_{1a} é fenila e M é ligado a Ar_{1a} para o $S(O)_2$.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que Ar_{2a} é fenila.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que v é 1 e R^{25} é ligado para ao M.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que M é uma ligação covalente ou $-O$.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que X é $C(O)OR^{16}$.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que R^{16} é H.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado

pelo fato de que W é $-(CR^4R^5)_{1-3}$.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que W é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou $-O-$ e é ligado ao Ar_{1a} para o $S(O)_2$, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$ e R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior, M é $-O-$ e R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^{25} é ligado a Ar_{2a} para ao M.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^{25} é ligado ao Ar_{2a} meta ao M.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou $-O-$ e é ligado ao Ar_{1a} meta ao $-S(O)_2-$, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, W é $-CH_2-$, X é $-COOH$ e R^{25} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior

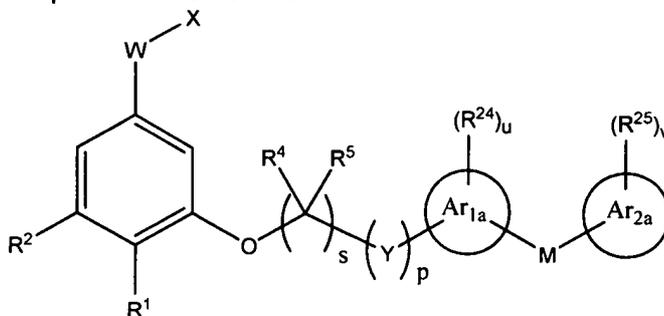
substituído por flúor.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior e R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor.

5 39. Composto, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^{25} é ligado ao Ar_{2a} para ao M.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^{25} é ligado ao Ar_{2a} meta ao M.

10 41. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



todos os sais, pró-fármacos, tautômeros e isômeros destes, em que:

X é selecionado a partir do grupo que consiste em $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$ e um isómero de ácido carboxílico;

15 W é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-NR^{51}(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-O-(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-S-(CR^4R^5)_{1-2-}$, $-(CR^4R^5)_{1-3-}$ e $-CR^6=CR^7-$;

20 Y é selecionado a partir do grupo que consiste em $-O-$, $-S-$, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$, $-S(O)_n-$, $-C(Z)NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)-$, $-NR^{54}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{54}-$, $-NR^{54}C(Z)NR^{54}-$ e $-NR^{54}S(O)_2NR^{54}-$;

M é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação covalente, $-CR^{19}R^{20}-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{53}-$, $-C(Z)-$ e $-S(O)_n-$;

Ar_{1a} é selecionado a partir do grupo que consiste em arileno e heteroarileno;

25 Ar_{2a} é selecionado a partir do grupo que consiste em arila e heteroarila;

R^1 e R^2 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, $-SR^9$ e $-OR^9$, em que alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^4 e R^5 em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

um R^4 ou R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído

por flúor; ou

5 quaisquer dois dentre R^4 e R^5 nos mesmos ou diferentes carbonos combina-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e quaisquer outros dentre R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

15 R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

20 um dentre R^6 e R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros e o outro dentre R^6 e R^7 é hidrogênio ou alquila inferior, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor; ou

R^6 e R^7 combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que
5 consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^9 em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entre-
10 tanto, que quando R^9 for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R^9 for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcional-
15 mente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por
20 flúor e em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qual-
25 quer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao O de -OR⁹ ou ao S de -SR⁹ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que substituintes de cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila de alquila, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila são opcionalmente substituídos com um ou
30 mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alquenila inferior, alquenila inferior substituída por flúor, alquinila inferior, alquinila inferior

substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

5 R^{51} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, entretanto, contanto que qualquer
10 substituição no carbono de alquila ligado ao N de -NR⁵¹- seja flúor e em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

15 R^{53} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila, contanto, entretanto, que quando R⁵³ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de -NR⁵³-, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R⁵³ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de -NR⁵³-, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -C(Z)NR¹¹R¹²-, -S(O)₂NR¹¹R¹²-, -S(O)₂R¹³-, -C(Z)R¹³ e -C(Z)OR¹⁵, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste
20 em flúor, -OR²¹-, -SR²¹-, -NR²²R²³-, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao N de qualquer -NR⁵³ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila
25 ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂-, -CN-, -OR²¹-, -SR²¹-, -S(O)R²¹-, -S(O)₂R²¹-, -C(Z)R²¹-, -C(Z)OR²¹-, -NR²²R²³-, -C(Z)NR²²R²³-,
30

-S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³,
 -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em
 que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila
 inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também
 5 opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a
 partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R⁵⁴ em cada ocorrência é independentemente selecionado a
 partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila,
 contanto, entretanto, que quando R⁵⁴ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de
 10 alceno deste seja ligado ao N de qualquer -NR⁵⁴, C₃₋₆ alquinila, contanto,
 entretanto, que quando R⁵⁴ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino des-
 te seja ligado ao N de qualquer -NR⁵⁴, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e
 heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcio-
 nalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do
 15 grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heteroci-
 cloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição
 no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao N de qualquer
 -NR⁵⁴ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, hete-
 rocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila,
 20 arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes
 selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹,
 -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³,
 -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³,
 -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em
 25 que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alqui-
 nila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são
 também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes sele-
 cionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R¹¹ e R¹² em cada ocorrência são selecionados independente-
 30 mente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ al-
 quenila, contanto, entretanto, que quando R¹¹ e/ou R¹² for C₃₋₆ alquenila, ne-
 nhum carbono de alceno deste seja ligado ao N de qualquer -C(Z)NR¹¹R¹²

ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-6} alquinila, contanto, entretanto, que quando R^{11} e/ou R^{12} for C_{3-6} alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C_{3-6} alquenila e C_{3-6} alquinila, são

5 opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C_{3-6} alquenila ou C_{3-6} alquinila ligado ao N de qualquer $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ ou $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ seja selecionada a partir do

10 grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$,

15 $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$; ou

20

R^{11} e R^{12} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7

25 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

30

R^{13} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila inferior, C_{3-6} alquenila, contanto, entretanto, que quando R^{13} for C_{3-6} alquenila, nenhum carbono de alceno deste

seja ligado a C(Z) de $-C(Z)R^{13}$ ou S(O)₂ de $-S(O)_2R^{13}$, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R¹³ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a C(Z) de $-C(Z)R^{13}$ ou -S(O)₂ de $-S(O)_2R^{13}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e
 5 C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em ha-
 10 logênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-C(Z)R^{21}$, $-C(Z)OR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(NH)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}C(Z)R^{21}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{21}$, $-NR^{21}C(Z)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{22}R^{23}$, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que a alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, substituintes opcionais de cicloalquila, heterocicloalquila,
 15 arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$ e $-NR^{22}R^{23}$;

R¹⁵ em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C₃₋₆ alquenila,
 20 contanto, entretanto, que quando R¹⁵ for C₃₋₆ alquenila, nenhum carbono de alceno deste seja ligado a O de $-OR^{15}$, C₃₋₆ alquinila, contanto, entretanto, que quando R¹⁵ for C₃₋₆ alquinila, nenhum carbono de alcino deste seja ligado a O de $-OR^{15}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, C₃₋₆ alquenila e C₃₋₆ alquinila, são opcionalmente substituídas
 25 com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila, C₃₋₆ alquenila ou C₃₋₆ alquinila ligado ao O de qualquer $-OR^{15}$ seja selecionada a partir do grupo que consiste em flúor, cicloalquila, heterocicloalqui-
 30 la, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{21}$,

-SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³,
 -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³,
 -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em
 5 inferior de cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também
 opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a
 partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³;

R¹⁶ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,
 alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de 5-7 membros, cicloalquila
 10 monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila monocíclica de 5-7 mem-
 bros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloalquila monocíclica e hete-
 rocicloalquila monocíclica são opcionalmente substituídas com um ou mais
 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH,
 -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcó-
 xi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído
 15 por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou
 mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OH,
 -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e al-
 quiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R¹⁶ for
 20 alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao O de
 -OR¹⁶ seja flúor;

R¹⁷ e R¹⁸ são selecionados independentemente a partir do grupo
 que consiste em hidrogênio, alquila inferior, fenila, heteroarila monocíclica de
 5-7 membros, cicloalquila monocíclica de 3-7 membros e heterocicloalquila
 25 monocíclica de 5-7 membros, em que fenila, heteroarila monocíclica, cicloal-
 quila monocíclica e heterocicloalquila monocíclica são opcionalmente substi-
 tuídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que con-
 siste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por
 flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e al-
 quiltio inferior substituído por flúor e em que alquila inferior é opcionalmente
 30 substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que
 consiste em flúor, -OH, -NH₂, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por

flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor, contanto, entretanto, que quando R^{17} e/ou R^{18} for alquila inferior, qualquer substituição no carbono de alquila ligado ao N de $-NR^{17}R^{18}$ seja flúor; ou

5 R^{17} e R^{18} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila monocíclica contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

10 R^{19} e R^{20} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹, -NR²²R²³, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que qualquer cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do

15 grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(Z)R²¹, -C(Z)OR²¹, -NR²²R²³, -C(Z)NR²²R²³, -S(O)₂NR²²R²³, -C(NH)NR²²R²³, -NR²¹C(Z)R²¹, -NR²¹S(O)₂R²¹, -NR²¹C(Z)NR²²R²³, -NR²¹S(O)₂NR²²R²³, alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior, em que os substituintes opcionais de alquila inferior, alquenila inferior e alquinila inferior de cicloalquila,

20 heterocicloalquila, arila ou heteroarila são também opcionalmente substituídos com substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR²¹, -SR²¹ e -NR²²R²³; ou

25 R^{19} e R^{20} combinam-se para formar uma cicloalquila monocíclica de 3-7 membros ou heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros, em que a cicloalquila monocíclica ou heterocicloalquila monocíclica é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, -NH₂, alquila inferior, alquila inferior substituída

30

por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor;

R^{21} , R^{22} e R^{23} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino contanto, entretanto, que qualquer substituição no carbono de alquila inferior ligado ao O, S ou N de qualquer de $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-NR^{21}$, $-NR^{22}$ ou $-NR^{23}$ seja flúor e também contanto, entretanto, que R^{21} ligado a S, $-S(O)$, $-S(O)_2$ ou C(Z) não seja hidrogênio; ou

R^{22} e R^{23} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila monocíclica de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros, em que a heterocicloalquila monocíclica ou heteroarila contendo nitrogênio monocíclico de 5 ou 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino;

R^{24} em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{26}$, $-SR^{26}$, $-OC(O)R^{26}$, $-OC(S)R^{26}$, $-C(O)R^{26}$, $-C(S)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(S)OR^{26}$, $-S(O)R^{26}$, $-S(O)_2R^{26}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-C(S)NR^{27}R^{28}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{28}$, $-C(NH)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{26}C(O)R^{26}$, $-NR^{26}C(S)R^{26}$, $-NR^{26}S(O)_2R^{26}$, $-NR^{26}C(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{26}C(S)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{26}S(O)_2NR^{27}R^{28}$ e $-NR^{27}R^{28}$, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$ e $-NR^{37}R^{38}$ e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $-NR^{37}R^{38}$ e R^{35} ;

R^{25} em cada ocorrência é independentemente selecionado a

partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{SR}^{29}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{29}\text{C}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{C}(\text{S})\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$ e $-\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$, $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ e $-\text{R}^{32}$ e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$, $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, $-\text{R}^{35}$ e $-\text{R}^{32}$ e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$, $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, R^{35} , $-\text{R}^{33}$ e $-\text{R}^{34}$; R^{26} , R^{27} e R^{28} em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alceno deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R^{24} e C_{3-6} alquinila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alcino deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R^{24} , em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$ e $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ e em que alquenila inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, $-\text{OR}^{36}$, $-\text{SR}^{36}$, $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ e $-\text{R}^{35}$, também contanto, entretanto, que R^{26} ligado a S, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ não seja hidrogênio ou

R^{27} e R^{28} combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar cicloalquilamino;

R^{29} , R^{30} e R^{31} em cada ocorrência são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, C_{3-6} alquenila, entretanto, contanto que nenhum carbono de alceno deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R^{25} , C_{3-6} alquinila,

entretanto, contanto que nenhum carbono de alcino deste seja ligado a qualquer O, S, N, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ de R²⁵, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila ou

R³⁰ e R³¹ combinam-se com o nitrogênio ao qual eles são ligados para formar uma heterocicloalquila de 5-7 membros ou uma heteroarila contendo nitrogênio de 5 ou 7 membros, em que alquila inferior é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³² e em que alqueni-
 5 la inferior e alquinila inferior são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶,
 10 -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³⁵ e -R³² e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila de 5-7 membros e heteroarila contendo nitro-
 gênio de 5 ou 7 membros são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio,
 15 -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR³⁶, -SR³⁶, -NHR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³³, -R³⁴ e -R³⁵, também contanto, entretanto, que R²⁹ ligado a S, C(O), C(S), S(O) ou S(O)₂ não é hidrogênio;

R³² em cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em cicloalquila, heterocicloalquila, arila e hete-
 20 roarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcio-
 nalmente substituídas com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, -NO₂, -CN, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸, -R³³,
 -R³⁴ e -R³⁵;

R³³ em cada ocorrência é independentemente alqueni-
 25 la inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a par-
 tir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³⁵;

R³⁴ em cada ocorrência é independentemente alquinila inferior
 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a par-
 tir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶, -NR³⁷R³⁸ e -R³⁵;

R³⁵ em cada ocorrência é independentemente alquila inferior
 30 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a par-
 tir do grupo que consiste em flúor, -OR³⁶, -SR³⁶ e -NR³⁷R³⁸;

R^{36} , R^{37} e R^{38} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino e cicloalquilamino ou $-NR^{37}R^{38}$ é cicloalquilamino, entretanto, contanto que qualquer substituição no inferior carbono de alquila ligado ao O, S ou N de qualquer de OR^{36} , SR^{36} , NR^{36} , NR^{37} ou NR^{38} seja flúor e também contanto, entretanto, que R^{36} ligado a S não seja hidrogênio;

10 Z é O ou S;

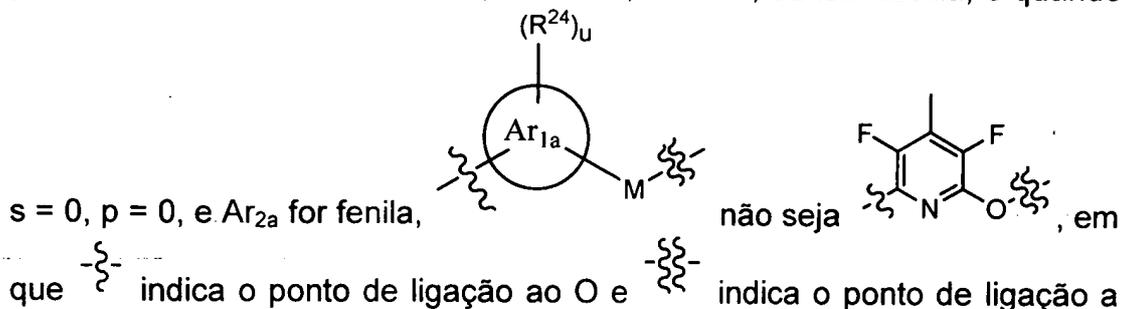
n é 1 ou 2;

u é 0, 1, 2, 3 ou 4;

v é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

p é 0 ou 1; e

15 s é 0, 1, 2, 3 ou 4, entretanto, contanto que, quando $s = 0$, em seguida $p = 0$ e quando s for 1, 2, 3, ou 4 e $p = 0$, em seguida Ar_{1a} não seja pirazolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila, ou isotiazolila, e quando



20 Ar_{2a} .

42. Composto, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$.

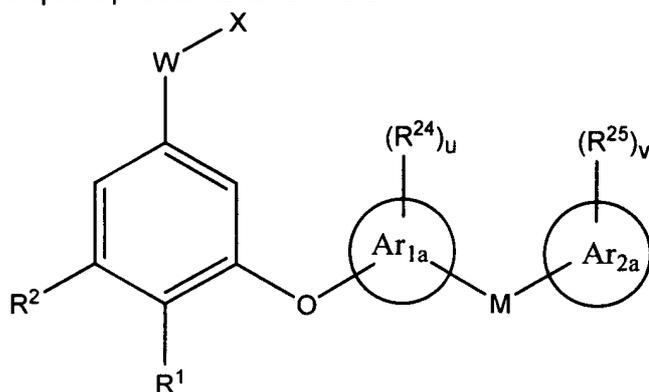
43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que um dentre R^1 e R^2 é $-OR^9$ e o outro dentre R^1 e R^2 é hidrogênio ou halo.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-OR^9$ e R^1 é hidrogênio.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que R^9 é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou

mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor.

5 46. Composto, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



47. Composto, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dentre R¹ e R² é -OR⁹.

10 48. Composto, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que um dentre R¹ e R² é -OR⁹ e o outro dentre R¹ e R² é hidrogênio ou halo.

49. Composto, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que R² é -OR⁹ e R¹ é hidrogênio.

15 50. Composto, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, cicloalquila e cicloalquila substituída por flúor.

20 51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 a 50, caracterizado pelo fato de que Ar_{1a} é fenila e M é ligado a Ar_{1a} para ao -S(O)₂.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que Ar_{2a} é fenila.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que v é 1 e R²⁵ é ligado para ao M.

25 54. Composto, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado

pelo fato de que M é uma ligação covalente ou -O-.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que X é -C(O)OR¹⁶.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que R¹⁶ é H.

57. Composto, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que W é -(CR⁴R⁵)₁₋₃-.

58. Composto, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que W é -CH₂- ou -CH₂CH₂-.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou -O- e é ligado ao Ar_{1a} para ao -O-, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, W é CH₂, X é COOH e R²⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que R⁹ é alquila inferior, M é -O- e R²⁵ é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que R²⁵ é ligado ao Ar_{2a} para ao M.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que R²⁵ é ligado ao Ar_{2a} meta ao M.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que R⁹ é alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior e alquiltio inferior, Ar_{1a} é fenila, M é uma ligação covalente ou

-O- e é ligado ao Ar_{1a} meta ao -O-, u é 0, v é 1, Ar_{2a} é fenila, W é -CH₂-, X é -COOH- e R²⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior, em que alquila inferior, alcóxi inferior e alquiltio inferior são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior e alquiltio inferior substituído por flúor.

64. Composto, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que R⁹ é alquila inferior e R²⁵ é alquila inferior opcionalmente substituída por flúor ou alcóxi inferior opcionalmente substituído por flúor.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que R²⁵ é ligado ao Ar_{2a} para ao M.

66. Composto, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que R²⁵ é ligado ao Ar_{2a} meta ao M.

67. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

Ácido {3-Butóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-Metóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-(2-Metóxi-etóxi)-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-Metóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-Benzilóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-Butóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido {3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fe-

nil}-acético,

Ácido {3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

5 Ácido {3-Propóxi-5-[3-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido [3-Etóxi-5-(4'-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)fenil]-acético,

Éster de metila de ácido 3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

10 Ácido {3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-acético,

Ácido [3-Etóxi-5-(4'-trifluorometóxi-bifenil-3-sulfonil)-fenil]-acético,

Ácido 3-{3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-propiónico

15 Ácido, 3-{3-Etóxi-5-[4-(4-trifluorometil-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-propiónico e Ácido 3-{3-Propóxi-5-[4-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-benzenossulfonil]-fenil}-propiónico.

68. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

20 Ácido [3-Butóxi-5-(4-trifluorometil-benzenossulfonil)-fenil]-acético,

Ácido [3-Butóxi-5-(4-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético,

Ácido [3-Butóxi-5-(4-trifluorometóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético e

25 Ácido [3-butóxi-5-(3-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-acético.

69. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 68.

30 70. Método para tratar um indivíduo que sofre de ou em risco de uma doença ou condição para a qual a modulação de PPAR fornece um benefício terapêutico, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto, como definido

em qualquer uma das reivindicações 1 a 68, ou uma composição, como definida na reivindicação 69.

5 71. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que o referido composto é aprovado para administração a um ser humano.

72. Método, de acordo com a reivindicação 70 ou 71, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou condição é uma doença ou condição mediada por PPAR.

10 73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70 a 72, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou condição é selecionada a partir grupo que consiste em obesidade, condição de sobrepeso, bulimia, anorexia nervosa, hiperlipidemia, dislipidemia, hipoalfalipoproteíemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, HDL baixo, Síndrome Metabólica, Diabetes melito Tipo II, Diabetes Tipo I, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, uma complicação diabética de neuropatia, nefropatia, retinopatia, úlcera de pé diabético ou catarata, hipertensão, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, arteriosclerose, acidente vascular cerebral, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, vitiligo, 15 uveíte, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, polimiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite reumatoide, síndrome de intestino inflamatória, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, 25 doença de rim policístico, síndrome de ovário policístico, pancreatite, nefrite, hepatite, eczema, psoríase, dermatite, cicatrização de ferimento prejudicada, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, lesão na medula espinhal, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, trombose, infarto do intestino delgado e grosso, insuficiência renal, disfunção erétil, incontinência urinária, bexiga de neurogênica, inflamação oftálmica, degeneração macular, neovascularização patológica, infecção por HCV, infecção por HIV, infecção por *Helicobacter pylori*, dor neu-

ropática ou inflamatória, infertilidade e câncer.

74. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 69.

5 75. Kit, de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que também compreende uma indicação escrita que a referida composição é aprovada para administração a um ser humano.

76. Kit, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que a referida composição é aprovada para uma indicação médica selecionada a partir do grupo que consiste em obesidade, condição de sobrepeso, bulimia, anorexia nervosa, hiperlipidemia, dislipidemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, HDL baixo, Síndrome Metabólica, Diabetes melito Tipo II, Diabetes Tipo I, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, uma complicação diabética de neuropatia, nefropatia, retinopatia, úlcera de pé diabético ou catarata, hipertensão, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, arteriosclerose, acidente vascular cerebral, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, vitiligo, uveíte, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, poliomiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite reumatoide, síndrome de intestino inflamatória, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de rim policístico, síndrome de ovário policístico, pancreatite, nefrite, hepatite, eczema, psoríase, dermatite, cicatrização de ferimento prejudicada, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, lesão na medula espinhal, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, trombose, infarto do intestino delgado e grosso, insuficiência renal, disfunção erétil, incontinência urinária, bexiga de neurogênica, inflamação oftálmica, degeneração macular, neovascularização patológica, infecção por HCV, infecção por HIV, infecção por *Helicobacter pylori*, dor neuropática ou inflamatória, infertilidade e câncer.

10
15
20
25
30

77. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 68, ou uma composição, como definida na reivindicação 69, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar um indivíduo que sofre de ou em risco de uma doença ou condição para a qual a modulação de PPAR fornece um benefício terapêutico.

5 78. Uso, de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o referido composto é aprovado para administração a um ser humano.

 79. Uso, de acordo com a reivindicação 77 ou 78, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou condição é uma doença ou condição
10 mediada por PPAR.

 80. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 77 a 79, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou condição é selecionada a partir grupo que consiste em obesidade, condição de sobrepeso, bulimia, anorexia nervosa, hiperlipidemia, dislipidemia, hipoalfalipoproteinemia,
15 hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, HDL baixo, Síndrome Metabólica, Diabetes melito Tipo II, Diabetes Tipo I, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, uma complicação diabética de neuropatia, nefropatia, retinopatia, úlcera de pé diabético ou catarata, hipertensão, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva,
20 aterosclerose, arteriosclerose, acidente vascular cerebral, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, vitiligo, uveíte, pênfigo foliáceo, miosite de corpúsculos de inclusão, polimiosite, dermatomiosite, escleroderma, doença de Grave, doença de Hashimoto, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite reumatoide, síndrome de intestino inflamatória, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren,
25 esclerose múltipla, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de rim policístico, síndrome de ovário policístico, pancreatite, nefrite, hepatite, eczema, psoríase, dermatite, cicatrização de ferimento prejudicada, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, lesão na
30 medula espinhal, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, trombose, infarto do intestino delgado e grosso, insuficiência renal, disfunção erétil, incontinência urinária, bexiga de neurogênica, inflamação

oftálmica, degeneração macular, neovascularização patológica, infecção por HCV, infecção por HIV, infecção por *Helicobacter pylori*, dor neuropática ou inflamatória, infertilidade e câncer.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO ATIVO DE PPAR, SUA COMPOSIÇÃO, SEU KIT E SEU USO".

5 Compostos são descritos que são ativos em pelo menos um dentre PPAR α , PPAR δ e PPAR γ , que são úteis para métodos profiláticos e/ou terapêuticos que envolvem a modulação de pelo menos um dentre PPAR α , PPAR δ e PPAR γ .