



Nov
26/

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-89710

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "COMPUESTOS DE CINOLINA Y SU USO COMO
MODULADORES DE RECEPTOR X DE HIGADO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 237/28 // A61K31/502 // A61P25/28
A61P29/00 // A61P3/10 // A61P9/00

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 31 de Agosto de 2007

SS

PETITORIO

00001


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089710- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:05:02 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 491

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

01/10/2007

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HU, Baihua; WROBEL, Jay E.; COLLINI, Michael David y UNWALLA, Rayomand, J.

Dirección: 2502 Condor Drive, Audubon, Pennsylvania 19403, Estados Unidos de América; 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648, Estados Unidos de América; 251 Davis Avenue, Clifton Heights, Pennsylvania 19018, Estados Unidos de América y 4025 Killington Court, Eagleville, Pennsylvania 19403, Estados Unidos de América; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Chino, Estadounidense, Estadounidense y Estadounidense, respectivamente

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/007224

Fecha 01-MAR-06

Publicación Internacional No. WO/2006/094034

Fecha 08-SEP-06

⑥ Título (54)

COMPUESTOS DE CINOLINA Y SU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR X DE HIGADO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 237/28, A61K 31/502, A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 3/10, A61P 9/00, C07D 403/12, C07D 409/12

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

NO

☐

US

01-MAR-05

60/657,296

⑨

Comprobante de pago No. 07-66628

Fecha 16-AGO-07

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

10

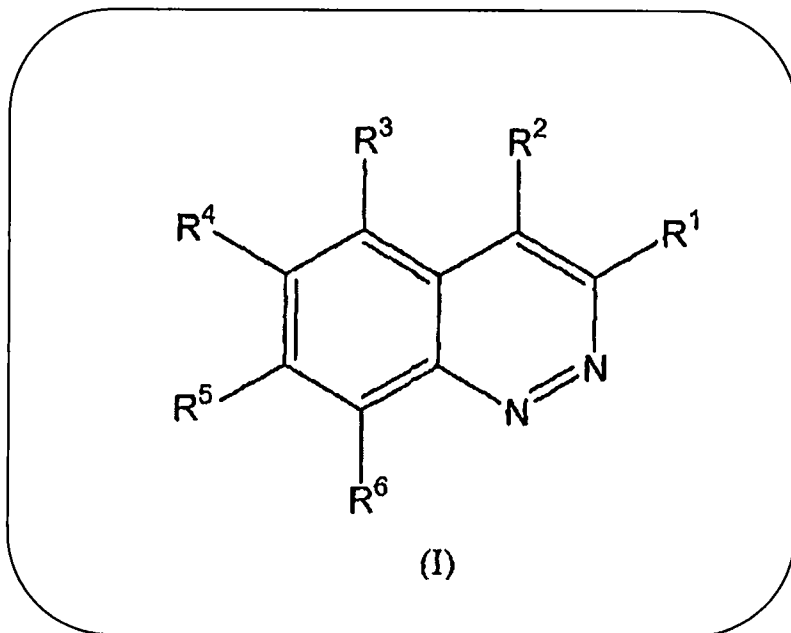
ANEXOS

CECO 2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



No. 07-089710- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:05:02

Tra 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 491

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 66,628
FECHA : AGOSTO 16 DE 2007

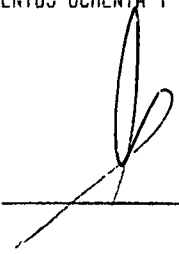
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48717720	16/08/2007	73,144,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitar y que sea concedida una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, de solicitar y que le sea concedida una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea adecuada: Nombre:	en relación a esta solicitud internacional WYETH tiene derecho de solicitar y que le sea concedida una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1		una cesión de HU, Baihua a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-2-1		una cesión de WROBEL, Jay, E. a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-2-1		una cesión de COLLINI, Michael a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-2-1		una cesión de UNWALLA, Rayomand a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-2-1	Esta declaración se hace para los propósitos de:	
(ix)		<i>todas las designaciones excepto los Estados Unidos de Norteamérica</i>

VIII-3-1	Declaración: Derecho de reclamar prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, de reclamar la prioridad de la solicitud anterior especificada abajo, cuando el solicitante no sea el solicitante que presentó la solicitud anterior o cuando el nombre del solicitante haya cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)): Nombre:	en relación a esta solicitud internacional CYTOS BIOTECHNOLOGY AG tiene derecho de reclamar prioridad de la solicitud anterior No. 60/657,296 en virtud lo siguiente:
VIII-3-1		una cesión de HU, Baihua a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-3-1		una cesión de WROBEL, Jay, E. a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-3-1		una cesión de COLLINI, Michael a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-3-1		una cesión de UNWALLA, Rayomand a WYETH, con fecha del 16 de mayo de 2005 (16.05.2005)
(iv)		
VIII-3-1	Esta declaración se hace para los propósitos de:	PA: (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), PEA: (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), PE: (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), PO: (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG); AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(ix)		

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application WYETH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from HU, Baihua to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-2-1(i v)		an assignment from WROBEL, Jay E. to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-2-1(i v)		an assignment from COLLINI, Michael David to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-2-1(i v)		an assignment from UNWALLA, Rayomand J. to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-2-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application WYETH is entitled to claim priority of earlier application No. 60/657,296 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from HU, Baihua to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WROBEL, Jay E. to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-3-1(i v)		an assignment from COLLINI, Michael David to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-3-1(i v)		an assignment from UNWALLA, Rayomand J. to WYETH, dated 16 May 2005 (16.05.2005)
VIII-3-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KN KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV LY MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

16156-027pc1

RCN

JTK

JULY 14, 2005

PTAS

700181005A

700181005A

FISH & RICHARDSON, P.C.
JOHN T. KENDALL, PH.D.
225 FRANKLIN ST.
BOSTON, MA 02110

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/19/2005

REEL/FRAME: 016259/0581
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
HU, BAIHUA

DOC DATE: 05/16/2005

ASSIGNOR:
WROBEL, JAY E.

DOC DATE: 05/16/2005

ASSIGNOR:
COLLINI, MICHAEL DAVID

DOC DATE: 05/16/2005

ASSIGNOR:
UNWALLA, RAYMOND J.

DOC DATE: 05/16/2005

ASSIGNEE:
WYETH
5 GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

Noted By Billing

Inventory

Docketed By	Practice Systems
Action Code	CCR NTZ REC
Base Date	7-14-05
Due Date	8-18-05
Deadline	8-19-05
	WAB

00000

016259/0581 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 60657296

PATENT NUMBER:

TITLE: CINNOLINE COMPOUNDS

FILING DATE: 03/01/2005

ISSUE DATE:

STEVEN POST, EXAMINER

ASSIGNMENT DIVISION

OFFICE OF PUBLIC RECORDS

00000

016259/0581 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 60657296
PATENT NUMBER:
TITLE: CINNOLINE COMPOUNDS

FILING DATE: 03/01/2005
ISSUE DATE:

STEVEN POST, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

05/19/2005
700181005Substitute Form PTO-1595
Attorney Docket No.: 16156-027P01
Client's Ref. No.: AM101731RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

Commissioner for Patents: Please record the attached original document(s) or copy(ies).	
1. Name of conveying party(ies): Baihua Hu, Jay E. Wrobel, Michael David Collini and Raymond J. Unwalla Additional name(s) attached? ☐ Yes ☒ No	2. Name and address of receiving party(ies): Wyeth 6 Giraldi Farms Madison, New Jersey 07940 United States of America Additional names/addresses attached? ☐ Yes ☒ No
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other: Execution Date: May 16, 2005	
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed with a new application, the execution date of the application is: A. Patent Application No(s): 60/657,296 B. Patent No(s): Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No	
5. Name/address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: JOHN T. KENDALL, PH.D. Fish & Richardson P.C. 225 Franklin St. Boston, MA 02110	6. Total number of applications/patents involved: 1 7. Total fee (37 CFR §3.41): \$40 ☐ Enclosed ☒ Authorized to charge Deposit Account 8. Deposit Account No.: 06-1050 Please apply any additional charges, or any credits, to our Deposit Account No. 06-1050.
DO NOT USE THIS SPACE	
8. Statement and Signature: To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. John T. Kendall, Ph.D. Reg. No. 50.680 Name of Person Signing Signature: <u>John T. Kendall</u> Date: <u>May 19, 2005</u>	
Total number of pages including coversheet, attachments and document: 6	

21091327.doc

CERTIFICATE OF TRANSMISSION BY FACSIMILE

I hereby certify that this correspondence is being transmitted by facsimile to the Patent and Trademark Office on the date indicated below.

May 19, 2005
Date of TransmissionDenise A. Rose
SignatureDenise A. Rose
Typed Name of Person Signing Certificate

ASSIGNMENT

For valuable consideration, we, Baihua Hu, of 2502 Condor Drive, Audubon, Pennsylvania 19403; Jay E. Wrobel, of 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648; Michael David Collini, of 251 Davis Avenue, Clifton Heights, Pennsylvania 19018; and Rayomand J. Unwalla, of 4025 Killington Court, Eagleville, Pennsylvania 19403; hereby assign to WYETH, a corporation of Delaware, having a place of business at 5 Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, United States of America, and its successors and assigns (collectively hereinafter called "the Assignee"), the entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are subject of an application for United States Patent signed by us, entitled CINNOLINE COMPOUNDS, filed March 1, 2005, and assigned U.S. Serial Number 60/657,296, this assignment including said application, any and all United States and foreign patents, utility models, and design registrations granted for any of said inventions or improvements, and the right to claim priority based on the filing date of said application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and we authorize the Assignee to apply in all countries in our name or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventors' certificates for said inventions and improvements; and we agree for ourselves and our respective heirs, legal representatives and assigns, without further compensation to perform such lawful acts and to sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as the Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

DATE: May 16, 2005

Baihua Hu
BAIHUA HU

STATE OF PENNSYLVANIA)
COUNTY OF MONTGOMERY) SS.

On May 16, 2005, before me, the undersigned, a notary public for the State of PENNSYLVANIA, there personally appeared BAIHUA HU personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to this Assignment, who acknowledged having executed the same in his authorized capacity and that by his signature on this Assignment, the person or the entity upon behalf of which he acted, executed this Assignment.

WITNESS my hand and official seal.

Judith A. Johnston
Notary Public
NOTARIAL SEAL
JUDITH A. JOHNSTON, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires Sept. 12, 2006

DATE: May 16, 2005

Jay E. Wrobel
JAY E. WROBEL

STATE OF PENNSYLVANIA)
COUNTY OF MONTGOMERY) SS.

On MAY 16, 2005, before me, the undersigned, a notary public for the State of PENNSYLVANIA, there personally appeared JAY E. WROBEL, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to this Assignment, who acknowledged having executed the same in his authorized capacity and that by his signature on this Assignment, the person or the entity upon behalf of which he acted, executed this Assignment.

WITNESS my hand and official seal.

Judith A. Johnston
Notary Public

NOTARIAL SEAL JUDITH A. JOHNSTON, Notary Public Upper Providence Twp., Montgomery County My Commission Expires Sept. 12, 2006
--

DATE: MAY 16, 2005

Michael David Collini
MICHAEL DAVID COLLINI

STATE OF PENNSYLVANIA)
) SS.
COUNTY OF MONTGOMERY)

On MAY 16, 2005, before me, the undersigned, a notary public for the State of PENNSYLVANIA, there personally appeared MICHAEL DAVID COLLINI personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to this Assignment, who acknowledged having executed the same in his authorized capacity and that by his signature on this Assignment, the person or the entity upon behalf of which he acted, executed this Assignment.

WITNESS my hand and official seal.

Judith A. Johnston
Notary Public
NOTARIAL SEAL
JUDITH A. JOHNSTON, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires Sept. 12, 2006

DATE: May 16th, 2005

Rayomand J Unwalle
RAYOMAND J. UNWALLA

STATE OF PENNSYLVANIA)
COUNTY OF MONTGOMERY) SS.

On MAY 16, 2005, before me, the undersigned, a notary public for the State of PENNSYLVANIA, there personally appeared RAYOMAND J. UNWALLA personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to this Assignment, who acknowledged having executed the same in his authorized capacity and that by his signature on this Assignment, the person or the entity upon behalf of which he acted, executed this Assignment.

WITNESS my hand and official seal.

Judith A Johnston
Notary Public
NOTARIAL SEAL
JUDITH A. JOHNSTON, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires Sept. 12, 2006

21081395.doc

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/094034 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 237/28 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/007224

(22) International Filing Date: 1 March 2006 (01.03.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/657,296 1 March 2005 (01.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH** [US/US]; 5 Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HU, Baihua** [CN/US]; 2502 Condor Drive, Audubon, Pennsylvania 19403 (US). **WROBEL, Jay, E.** [US/US]; 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). **COLLINI, Michael, David** [US/US]; 251 Davis Avenue, Clifton Heights, Pennsylvania 19018 (US). **UNWALLA, Raymond, J.** [US/US]; 4025 Killington Court, Eagleville, Pennsylvania 19403 (US).

(74) Agents: **NABINGER, Robert, C.** et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440 (US).

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

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

Declarations under Rule 4.17:

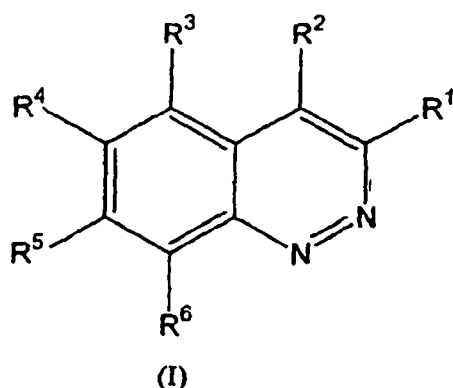
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

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

(54) Title: CINNOLINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS LIVER X RECEPTOR MODILATORS



(57) Abstract: This invention relates to cinnoline-based modulators of Liver X receptors (LXRs) of formula (I) wherein R2 is a ring containing residue, particularly a phenyl residue. These compounds are useful in the treatment of cardiovascular diseases.

WO 2006/094034 A1

CINNOLINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS

This invention relates generally to cinnoline-based modulators of Liver X receptors (LXRs) and related methods, to processes for preparing them and pharmaceutical compositions containing them.

5

BACKGROUND

Atherosclerosis is among the leading causes of death in developed countries. Some of the independent risk factors associated with atherosclerosis include the presence of relatively high levels of serum LDL cholesterol and relatively low levels of serum HDL cholesterol in affected patients. As such, some anti-atherosclerotic therapy regimens include the administration of agents (e.g., statins) to reduce elevated serum LDL cholesterol levels.

Agents that increase patient HDL cholesterol levels can also be useful in anti-atherosclerotic therapy regimens. HDL cholesterol is believed to play a major role in the transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver for metabolism and excretion (this process is sometimes referred to as "reverse cholesterol transport"). ABCA1 is a transporter gene involved in HDL production and reverse cholesterol transport. Upregulation of ABCA1 can therefore result in increased reverse cholesterol transport as well as inhibition of cholesterol absorption in the gut. In addition, HDL is also believed to inhibit the oxidation of LDL cholesterol, reduce the inflammatory response of endothelial cells, inhibit the coagulation pathway, and promote the availability of nitric oxide.

Liver X receptors (LXRs), originally identified in the liver as orphan receptors, are members of the nuclear hormone receptor super family and are believed to be involved in the regulation of cholesterol and lipid metabolism. LXRs are ligand-activated transcription factors and bind to DNA as obligate heterodimers with retinoid X receptors. While LXR α is generally found in tissues such as liver, kidney, adipose tissue, intestine and macrophages, LXR β displays a ubiquitous tissue distribution pattern. Activation of LXRs by oxysterols (endogenous ligands) in macrophages results in the expression of several genes involved in lipid metabolism and reverse cholesterol transport including the aforementioned ABCA1; ABCG1; and ApoE.

Studies have been conducted in LXR α knock-out (k/o), LXR β k/o and double k/o mice to determine the physiological role of LXRs in lipid homeostasis and atherosclerosis. The data from these studies suggested that in double k/o mice on normal chow diet, increased cholesterol accumulation was observed in macrophages (foam cells) of the spleen, lung and arterial wall. The increased cholesterol accumulation was believed to be associated with the presence of reduced serum HDL cholesterol and increased LDL cholesterol, even though the total cholesterol levels in the mice were about normal. While LXR α k/o mice did not appear to show significant changes in hepatic gene expression, LXR β k/o mice showed 58% decrease in hepatic ABCA1 expression and 208% increase in SREBP1c expression suggesting that LXR β may be involved in the regulation of liver SREBP1c expression.

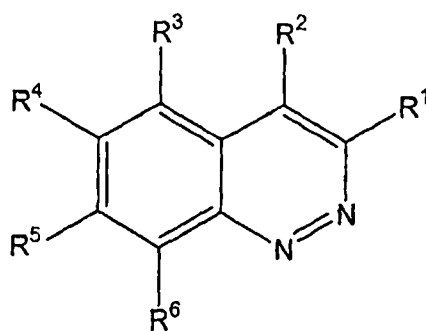
Data obtained from studies employing two different atherosclerotic mouse models (ApoE k/o and LDLR k/o) suggest that agonists of LXR α or β can be relatively effective in upregulating ABCA1 expression in macrophages. For example, inhibition of atherosclerotic lesions could be observed when ApoE k/o and LDLR k/o mice were treated with LXR α or β agonists for 12 weeks. The tested agonists were observed to have variable effects on serum cholesterol and lipoprotein levels and appeared to cause a relatively significant increase in serum HDL cholesterol and triglyceride levels. These *in vivo* data were found to be consistent with *in vitro* data obtained for the same agonists in macrophages.

In addition to the lipid and triglyceride effects described above, it is also believed that activation of LXRs results in the inhibition of inflammation and proinflammatory gene expression. This hypothesis is based on data obtained from studies employing three different models of inflammation (LPS-induced sepsis, acute contact dermatitis of the ear and chronic atherosclerotic inflammation of the artery wall). These data suggest that LXR modulators can mediate both the removal of cholesterol from the macrophages and the inhibition of vascular inflammation.

SUMMARY

This invention relates generally to cinnoline-based modulators of LXRs and related methods and compositions.

In one aspect, this invention relates to compounds having formula (I):



(I)

in which:

R¹ can be:

- 20 (i) hydrogen; or
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or
- 25 (iv) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d;
- (vi) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with
- 30 from 1-10 R^e; or
- (vii) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or
- (viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);
- 35

R² can be:

- (i) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or
- 40 (ii) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e; or

(iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with
5 from 1-10 R^f;

each of R³, R⁴, R⁵, and R⁶ can be, independently:

(i) hydrogen, halo; NR^gR^h; nitro; azido, hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with
10 from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ cycloalkoxy or C₃-C₂₀ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f;
15 mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ thiohalocycloalkoxy, each of
20 which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k;
25 -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^s)(OR^h); or

(ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

(iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e; or

(iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with
30 from 1-10 R^f; or

(v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or

(vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

5 (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

R^a at each occurrence can be, independently NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ cycloalkoxy; C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy; C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy; C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylendioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);

10
15
20

R^b at each occurrence can be, independently:

25 (i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b or R^{b'}; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally

30

- substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy or C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy, each of
- 5 which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k;
- 10 -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e; or
- 15 (iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or
- (v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or
- 20 (vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; or
- (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'};
- R^{b'} at each occurrence can be, independently, halo; NR^gR^h; nitro; azido;
- 25 hydroxy; C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ haloalkyl, C₂-C₂₀ alkenyl; C₂-C₂₀ alkynyl; C₃-C₂₀ cycloalkyl; C₃-C₂₀ halocycloalkyl; C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms; heterocycloalkenyl including 3-20 atoms; C₇-C₂₀ aralkyl; heteroaralkyl including 6-20 atoms; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20
- 30 atoms; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocycloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy

including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy or C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);

R^e at each occurrence can be, independently:

(i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c or R^{c'}; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocycloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy or C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or

(ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

(iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e; or

(iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclenyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or

(v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or

(vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c or R^{c'}; or

5 (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

R^d at each occurrence can be, independently, halo, NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20
10 atoms; C₃-C₁₆ cycloalkoxy; C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy; C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy; C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀
15 thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);

20

R^{c'} can be oxo; thioxo; =NR^m; or R^{b'};

R^e at each occurrence can be, independently:

(i) NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ cycloalkoxy; C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-
25 C₂₀ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy; C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy; C₃-C₁₆
30 thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ;

-SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or

(ii) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or

5 (iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

R^f at each occurrence can be, independently:

(i) halo, NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ cycloalkoxy; C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy; C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy; C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or

20 (ii) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

(iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

each of R^g, R^h, Rⁱ, and R^j, at each occurrence can be, independently:

25 (i) hydrogen; or

(ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a;

(iii) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or

30 (iv) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; or

(v) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-16 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or

(vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

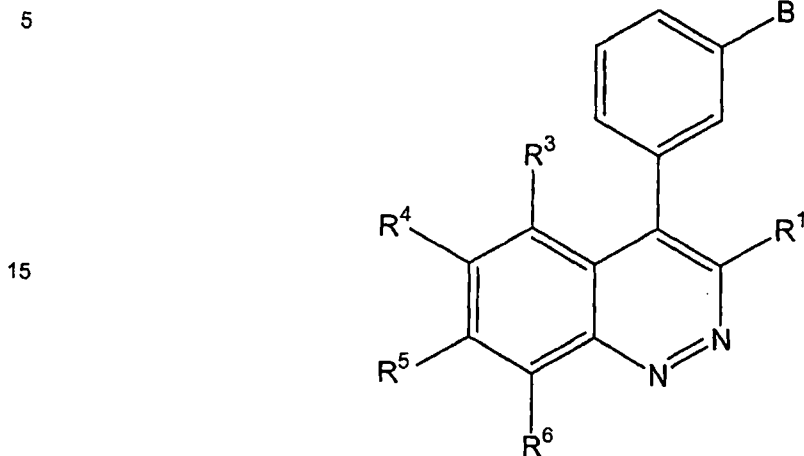
(vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

R^k can be Rⁱ, ORⁱ, or NR^gR^h;

R^m can be hydrogen; C₁-C₁₂ alkyl or C₁-C₁₂ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; C₂-C₂₀ alkenyl; C₂-C₂₀ alkynyl; C₇-C₂₀ aralkyl; heteroaralkyl including 6-20 atoms; C₃-C₂₀ cycloalkyl; C₃-C₂₀ cycloalkenyl; heterocyclyl including 3-20 atoms; heterocycloalkenyl including 3-20 atoms; C₆-C₁₈ aryl; heteroaryl including 5-16 atoms; NR^gR^h, or ORⁱ; and

n can be 0, 1 or 2; a compound of formula (I) can be a salt or a prodrug thereof (e.g., a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof).

In another aspect, this invention relates to compounds having formula (V):



(V)

in which R¹, R³, R⁴, R⁵, and R⁶ can be as defined elsewhere, and B is:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ;
- 35 -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'};
- 40 (iv) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (v) hydrogen;

in which R^{b'} and R^c can be as defined elsewhere; a compound of formula (V) can be a salt or prodrug thereof (e.g., a pharmaceutically acceptable salt or prodrug).

Embodiments can include one more of the following features.

R¹ can be:

- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or
- (iv) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^e)(OR^h).

R¹ can be:

- (ii) C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₀ aryl or heteroaryl including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b; or
- (iv) C₇-C₁₆ aralkyl or heteroaralkyl including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; or
- (viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^e)(OR^h).

R¹ can be:

- (ii) C₁-C₂₀ alkyl optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₈ aryl optionally substituted with from 1-10 R^b; or
- (iv) C₇-C₂₀ aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^e)(OR^h).

R¹ can be:

- (ii) C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with from 1-5 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₀ aryl optionally substituted with from 1-5 R^b; or
- (iv) C₇-C₁₆ aralkyl optionally substituted with from 1-5 R^c; or

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^e)(OR^h)$.

R^1 can be C_1 - C_{20} alkyl optionally substituted with from 1-10 R^a (e.g., C_1 - C_{10} alkyl optionally substituted with from 1-5 R^a ; C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with from 1-3 R^a ; or C_1 - C_3 alkyl optionally substituted with from 1-2 R^a). R^1 can be CH_3 .

R^1 can be C_6 - C_{18} aryl, optionally substituted with from 1-10 R^b (e.g., C_6 - C_{10} aryl, optionally substituted with from 1-5 R^b ; phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b). R^b at each occurrence can be, independently, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, halo, NO_2 , NR^gR^h , or cyano. R^b at each occurrence can be, independently, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkoxy, halo, NO_2 , NH_2 , or cyano). The C_1 - C_3 haloalkyl can include 1, 2, 3, 4, or 5 halogens or can be C_1 - C_3 perhaloalkyl, in which the halogen can be, for example, fluoro. R^1 can be phenyl.

R^1 can be C_7 - C_{20} aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c (e.g., C_7 - C_{12} aralkyl optionally substituted with from 1-5 R^c). R^1 can be benzyl.

R^1 can be hydrogen.

R^1 can be $-C(O)R^i$. For example, R^1 can be C_6 - C_{18} aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b . R^1 can be phenyl or phenyl substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b . R^b at each occurrence can be, independently, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, halo, NO_2 , NR^gR^h , or cyano.

R^2 can be:

- (i) C_6 - C_{18} aryl optionally substituted with from 1-10 R^b ; or
- (ii) C_7 - C_{20} aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c ; or
- (iii) C_3 - C_{20} cycloalkyl or C_3 - C_{20} halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e ; or

(iv) C_3 - C_{20} cycloalkenyl optionally substituted with from 1-10 R^f .

R^2 can be C_6 - C_{18} aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b .

R^2 can be C_6 - C_{18} aryl optionally substituted with from 1-10 R^b (e.g., C_6 - C_{10} aryl, optionally substituted with from 1-5 R^b ; phenyl optionally substituted with from 1-5 R^b ; phenyl optionally substituted with from 1-3 R^b). R^2 can be phenyl. R^2 can be

phenyl substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b. R² can be phenyl substituted with 1, 2, 3, or 4 R^b. R² can be phenyl substituted with 1, 2, or 3 R^b. R² can be phenyl substituted with from 1 or 2 R^b. R² can be phenyl substituted with 1 R^b.

In some embodiments, when R² is C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16
 5 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or C₆-C₁₈ aryl optionally substituted with from 1-10 R^b; or C₆-C₁₀ aryl, optionally substituted with from 1-5 R^b; or R² is phenyl substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b; or R² is phenyl substituted with 1, 2, 3, or 4 R^b; or R² is phenyl substituted with 1, 2, or 3 R^b; or R² is phenyl substituted with 1 or 2 R^b; or R² is phenyl substituted with 1 R^b, then R^b at each
 10 occurrence can be, independently:

(i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally
 15 substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocycloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a;
 20 C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloxy including 3-20
 25 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);

30 (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

(vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or

R^b at each occurrence can be, independently:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

- (vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or

R^b at each occurrence can be, independently:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy optionally substituted with from 1-5 R^a; C₆-C₁₄ aryloxy or heteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c; C₆-C₁₄ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

- (ii) C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or

(vi) C₇-C₁₆ aralkyl or heteroaralkyl including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(vii) C₆-C₁₄ aryl or heteroaryl including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or

R^b at each occurrence can be, independently:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with from 1-3 R^a; C₆-C₁₀ aryloxy or heteroaryloxy including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-C₁₀ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or

- (vi) C₇-C₁₂ aralkyl or heteroaralkyl including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; or

(vii) C₆-C₁₀ aryl or heteroaryl including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; or

R^b at each occurrence can be, independently:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy optionally substituted with from 1-2 R^a; C₆-aryloxy or heteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₂ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₂ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

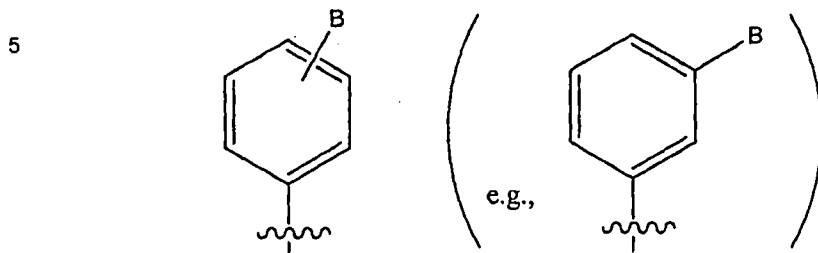
(ii) C₁-C₃ alkyl or C₁-C₃ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a; or

- (vi) C₇-C₁₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; or

(vii) phenyl or heteroaryl including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}.

00000

R^2 can be:



15 wherein B is:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkoxy optionally substituted with from 1-10 R^a ; $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c ; $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; or $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; or

25 (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a ; or

(iii) $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; or

30 (iv) $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or

(v) hydrogen; B can also be other than hydrogen, i.e., (i), (ii), (iii), or (iv).

B can be hydrogen.

B can be:

35 (i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy optionally substituted with from 1-5 R^a ; $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ aryloxy or heteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c ; $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of

which is optionally substituted with from 1-10 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ;

-NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or

(iii) C₇-C₁₆ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(iv) C₆-C₁₄ aryl or heteroaryl including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}.

B can be:

(i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with from 1-3 R^a; C₆-C₁₀ aryloxy or heteroaryloxy including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-C₁₀ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or

(iii) C₇-C₁₂ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; or

(iv) C₆-C₁₀ aryl or heteroaryl including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}.

B can be:

(i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy optionally substituted with from 1-2 R^a; C₆-aryloxy or heteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₂ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₂ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ;

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; or $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; or

(ii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a ; or

(iii) $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c ; or

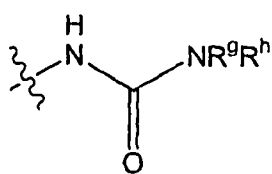
(iv) $\text{C}_6\text{-aryl}$ or heteroaryl including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 $\text{R}^{b'}$.

B can be hydroxy. B can be NH_2 . B can be halo (e.g., fluoro or chloro). B can be $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy (e.g., OCH_3). B can be $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl (e.g., CF_3). B can be $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ (e.g., formyl).

B can be $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, optionally substituted with 1 R^a (e.g., B can be a substituted CH_3 group). R^a can be NR^gR^h . For example, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 R^b . In some embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be a phenyl or naphthyl group, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-3) R^b (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl (e.g., CH_3) optionally substituted with 1 R^a (e.g., COOH)). For example, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be a phenyl ring in which an *ortho* position, a *meta* position, and the para position are each substituted with a combination of CH_3 and $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

B can be $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$. R^j can be hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl). R^j can be hydrogen. One of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b .

For example, B can be:



One of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c ; or $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl optionally substituted with

from 1-10 R^b. One of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C₆-C₁₈ aryl optionally substituted with from 1-10 R^b. One of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C₆-C₁₀ aryl optionally substituted with from 1-5 R^b. One of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be phenyl optionally substituted with from 1, 2, 3, 4, or 5 R^b. One of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be phenyl. One of R^g and R^h is hydrogen, and the other can be phenyl substituted with from 1, 2, 3, or 4 R^b. R^b at each occurrence can be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ alkyl; or C₁-C₁₀ haloalkyl (e.g., halo, NO₂, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy, cyano, -C(O)Rⁱ, C₁-C₆ alkyl, or C₁-C₆ haloalkyl; e.g., halo, NO₂, hydroxy; C₁-C₃ alkoxy, cyano, -C(O)Rⁱ, C₁-C₃ alkyl, or C₁-C₃ haloalkyl). The C₁-C₃ haloalkyl can include 1, 2, 3, 4, or 5 halogens or can be C₁-C₃ perhaloalkyl, in which the halogen can be, for example, fluoro).

B can be:

(i-B) NR^gR^h, wherein one of R^g and R^h is hydrogen, and the other is C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or

(ii-B) C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(iii-B) C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(vi-B) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c.

B can be:

(i-B') NR^gR^h, wherein one of R^g and R^h is hydrogen, and the other is C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c;

(ii-B') C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

(iii-B') C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

(iv-B') C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c.

10 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; C₁-C₁₀ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or -C(O)ORⁱ.

15 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or -C(O)ORⁱ.

20 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy; C₁-C₆ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or -C(O)ORⁱ.

25 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or -C(O)ORⁱ.

In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy; C₁-C₃ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a; or -C(O)ORⁱ.

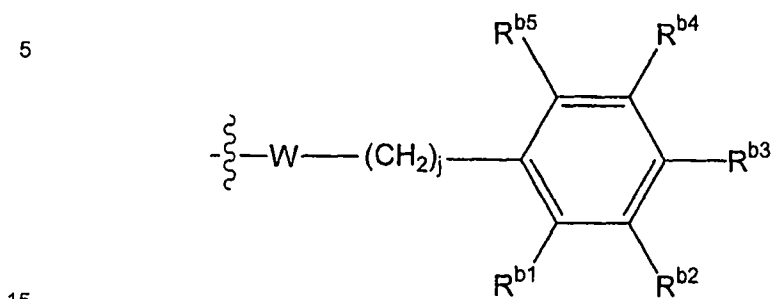
30 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a; or -C(O)ORⁱ.

In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy; C₁-C₃ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₄ alkyl; C₁-C₄ haloalkyl; C₁-C₄ alkyl substituted with from 1-2 R^a; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃.

- 5 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), then R^b, R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₄ alkyl; C₁-C₄ haloalkyl; C₁-C₄ alkyl substituted with from 1-2 R^a; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃.

- 10 In some embodiments, when B is (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), or (iv-B'), R^a can be -C(O)OH or -C(O)OCH₃; and/or C₁-C₄ haloalkyl can be C₁-C₄ perfluoroalkyl.

B can be:



wherein:

W can be NR^j , O, S, or is absent;

j can be 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

20 each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} is, independently, hydrogen, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

Each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently, hydrogen, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

25 W can be NR^j , O, or S. R^j can be hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl). R^j can be hydrogen. j can be 0 or 1 (e.g., 1).

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can each be, independently, hydrogen; halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

30 R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can each be, independently, hydrogen; halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can each be, independently, hydrogen; halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can each be, independently, hydrogen; halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can each be, independently, hydrogen; F; Cl; Br; OH; OCH₃; OCF₃; -C(O)(morpholino); CH₃; CH₃ substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can each be, independently, hydrogen; F; Cl; Br; OH; OCH₃; -C(O)(morpholino); CH₃; CH₃ substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃.

One of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (e.g., R^{b3}) can be halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; C₁-C₁₀ haloalkoxy; cyano; -C(O) R^i ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or -C(O)ORⁱ; and the other four can be hydrogen.

One of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (e.g., R^{b3}) can be halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; cyano; -C(O) R^i ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or -C(O)ORⁱ; and the other four can be hydrogen. One of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} can be C₁-C₁₀ haloalkoxy (e.g., OCF₃), and the other four can be hydrogen.

R^{b3} can be C₁-C₄ alkyl substituted with from 1 R^a . R^a can be C(O)ORⁱ. R^i can be hydrogen or C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃). R^{b3} can be -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -C(CH₃)₂C(O)OH, or -C(CH₃)₂C(O)OCH₃. R^{b3} can be -C(O)ORⁱ (e.g., COOH).

R^{b1} can be C₁-C₆ haloalkoxy (e.g., OCF₃). R^{b1} can be halo (e.g., chloro).

R^{b2} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃); or -C(O)ORⁱ (e.g., COOH); or -C(O) R^i (e.g., -C(O)(morpholino)).

Two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; C₁-C₁₀ haloalkoxy; cyano; -C(O) R^i ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or -C(O)ORⁱ; and the other three are hydrogen.

Two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; cyano; -C(O) R^i ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or -C(O)ORⁱ; and the other three are hydrogen. One or both of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} can be C₁-C₁₀ haloalkoxy (e.g., OCF₃), and the others can be hydrogen.

R^{b1} and R^{b4} can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; C₁-C₁₀ haloalkoxy; cyano; -C(O) R^i ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is

optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b1} and R^{b4} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} alkyl or C_1-C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b1} and R^{b4} can each be, independently, halo; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; or C_1-C_6 alkoxy; and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b1} and R^{b4} can both be C_1-C_4 alkyl (e.g., CH_3), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b1} and R^{b4} can both be C_1-C_4 haloalkyl (e.g., CF_3), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b1} can be C_1-C_4 haloalkyl (e.g., CF_3), R^{b4} can be halo (e.g., fluoro or chloro), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

One of R^{b1} and R^{b4} can be halo (e.g., bromo), and the other can be C_1-C_6 alkoxy (e.g., OCH_3); and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b1} can be halo (e.g., fluoro or chloro); R^{b4} can be C_1-C_4 haloalkyl (e.g., CF_3) or halo (e.g., fluoro, chloro, or bromo); and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b1} and R^{b2} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} alkoxy; C_1-C_{10} haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} alkyl or C_1-C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b1} and R^{b2} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} alkyl or C_1-C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b1} and R^{b2} can both be C_1-C_4 alkyl (e.g., CH_3), and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b1} can be halo (e.g., fluoro or chloro), R^{b2} can be C_1-C_4 haloalkyl (e.g., CF_3), and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b2} and R^{b3} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} alkoxy; C_1-C_{10} haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} alkyl or C_1-C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b2} and R^{b3} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_{10} alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_{10} alkyl or C_1 - C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b2} and R^{b3} can each be, independently, halo; C_1 - C_6 alkoxy; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

R^{b2} and R^{b3} can both be halo (e.g., chloro), and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b2} and R^{b3} can each be, independently, C_1 - C_6 alkoxy (e.g., OCH_3); or $-C(O)OR^i$ (e.g., $COOH$); and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

R^{b1} and R^{b5} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_{10} alkoxy; C_1 - C_{10} haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_{10} alkyl or C_1 - C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b4} is hydrogen. For example, R^{b1} and R^{b5} can both be halo (e.g., chloro), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b4} can be hydrogen.

R^{b1} and R^{b3} can each be, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_{10} alkoxy; C_1 - C_{10} haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_{10} alkyl or C_1 - C_{10} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and each of R^{b2} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen. For example, R^{b1} can be halo (e.g., chloro), R^{b3} can be $-C(O)OR^i$ (e.g., $COOH$), and each of R^{b2} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

Each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

Each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be other than hydrogen.

When B is as described in (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B')), B can also be $W-(CH_2)_j$ -(bicyclic or tricyclic aryl) or $W-(CH_2)_j$ -(heteroaryl), in which W and j can be as described elsewhere.

B can be $-NH-CH_2$ -naphthyl (e.g., the methylene group can be attached to the 1 or 2 position of the naphthyl ring, and the naphthyl ring can optionally be substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c).

In certain embodiments, B can be $-NH-CH_2$ -indolyl or $-O-CH_2$ -indolyl (e.g., the methylene group can be attached to the 2 or 7 position of the indole ring, and the indole ring can be optionally substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c , e.g., at the 1-position with CH_3 and/or at the 5-position with halo (e.g., fluoro) and/or at the 3-position with $COOR^i$ (e.g., $COOH$).

In certain embodiments, B can be -NH-CH₂-benzothienyl (e.g., the methylene group can be attached to the 2 or 3 position of the benzothienyl ring, and the benzothienyl ring can be optionally substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c, e.g., at the 3-position with C₁-C₆ alkyl (e.g., CH₃) or at the 4-
 5 position with C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃)).

B can be -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k. R^j can be hydrogen or C₁-C₆ alkyl (e.g., C₁-C₃ alkyl). R^j can be hydrogen. Each of Rⁱ and R^k can be, independently, C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl
 10 including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c. Each of Rⁱ and R^k can be, independently, C₆-C₁₈ aryl optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c (R^{b'} and R^c at each occurrence can each be, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with
 15 from 1-5 R^a; or -C(O)ORⁱ). One of R^g or R^h can be hydrogen, and the other can be C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c. One of R^g or R^h can be hydrogen, and the other can be C₆-C₁₈ aryl optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or C₇-C₂₀ aralkyl
 20 optionally substituted with from 1-10 R^c (R^{b'} and R^c at each occurrence are each, independently, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or -C(O)ORⁱ).

R² can be *ortho* or *para* monosubstituted phenyl (e.g., 2-fluoro, 4-fluorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl). R² can be disubstituted phenyl (e.g., 3,4-dihalophenyl, e.g.,
 25 3-chloro-4-fluorophenyl).

Each of R³, R⁴ and R⁵ can be, independently, hydrogen or halo. Each of R³, R⁴ and R⁵ can be hydrogen.

R⁶ can be halo or C₁-C₁₀ alkyl, or C₁-C₁₀ haloalkyl; R⁶ can be halo or C₁-C₆ alkyl, or C₁-C₆ haloalkyl; R⁶ can be halo or C₁-C₃ alkyl, or C₁-C₃ haloalkyl.

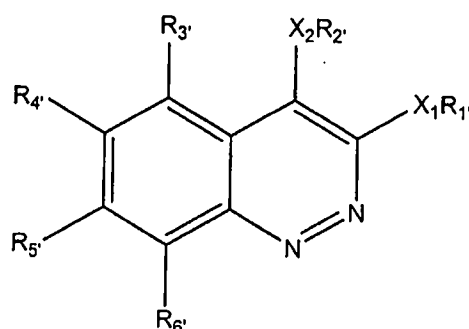
30 R⁶ can be C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆ or C₁-C₃) alkyl. R⁶ can be CH₃.

R⁶ can be C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆ or C₁-C₃) haloalkyl. R⁶ can be CF₃.

R⁶ can be halo (e.g., bromo or chloro, preferably chloro).

R⁶ can be hydrogen.

In a further aspect, this invention relates to compounds having formula VI:



(VI)

in which:

X₁ can be a bond, C₁ to C₅ alkyl, -C(O)-, -C(=CR₈R₉)-, -O-, -S(O)_t-, -NR₈-, -CR₈R₉-, -CHR₂₃-, -CR₈(OR₉)-, -C(OR₈)₂-, -CR₈(OC(O)R₉)-, -C=NOR₉-, -C(O)NR₈-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂NR₈-, -OCH₂-, -SCH₂-, -NR₈CH₂-, or ;

R_{1'} can be H, C₁ to C₆ alkyl, C₂ to C₆ alkenyl, C₂ to C₆ alkynyl, C₃ to C₆ cycloalkyl, -CH₂OH, C₇ to C₁₁ arylalkyl, phenyl, naphthyl, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, CN, C(O)NH₂, CO₂R₁₂ or phenyl substituted independently by one or more of the groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, C₂ to C₄ alkenyl, C₂ to C₄ alkynyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -NR₈R₉, -CN, -OH, and C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, or

R_{1'} can be a heterocycle selected from the group consisting of pyridine, thiophene, benzisoxazole, benzothiophene, oxadiazole, pyrrole, pyrazole, and furan, each of which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -NR₈R₉, -CN, and C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines;

X₂ can be a bond or -CH₂-;

R_{2'} can be phenyl, naphthyl, or phenyl or naphthyl substituted independently by one to four groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, hydroxy, phenyl, acyl, halogen, -NH₂, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, NR₁₄R₁₅, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)NR₁₁A, -C≡CR₈, -CH=CHR₈, -W'A, -C≡CA, -CH=CHA, -W'YA, -W'YNR₁₁-A, -W'YR₁₀, -

A0325

- $W'Y(CH_2)_jA$, $-W'CHR_{11}(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jA$, $-CHR_{11}NR_{12}YA$, $-CHR_{11}NR_{12}YR_{10}$, pyrrole, $-W'(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CR_{18}R_{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-(CH_2)_jW'A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$,
 5 $-W'(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, and $-W'(CH_2)_jZ$, or
 R_2' can be a heterocycle selected from pyridine, pyrimidine, thiophene, furan, benzothiophene, indole, benzofuran, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazole, and quinoline, each of which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, hydroxy, phenyl, acyl,
 10 halogen, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 to C_3 perfluoroalkyl, C_1 to C_3 alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)NR_{11}A$, $-C\equiv CR_8$, $-CH=CHR_8$, $-W'A$, $-C\equiv CA$, $-CH=CHA$, $-W'YA$, $-W'YR_{10}$, $-W'Y(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jA$, $-CHR_{11}NR_{12}YA$, $-CHR_{11}NR_{12}YR_{10}$, $-W'CHR_{11}(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CR_{18}R_{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$,
 15 $-(CH_2)_jW'A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, and $-W'(CH_2)_jZ$;

W' can be a bond, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_{11}-$, or $-N(COR_{12})-$;

Y can be $-CO-$, $-S(O)_2-$, $-CONR_{13}$, $-CONR_{13}CO-$, $-CONR_{13}SO_2-$, $-C(NCN)-$, $-CSNR_{13}$, $-C(NH)NR_{13}$, or $-C(O)O-$;

- 20 j can be 0 to 3; k can be 0 to 3; t can be 0 to 2;

D can be a bond, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C=$, $-C(O)-$, phenyl, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-CHR_{14}-$, $-CR_{14}R_{15}-$, $-OCHR_{14}-$, $-OCR_{14}R_{15}-$, or $-CH(OH)CH(OH)-$;

p can be 0 to 3;

- Z can be $-CO_2R_{11}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-C(=NR_{10})NR_{11}R_{12}$, $-CONH_2NH_2$, $-CN$, $-CH_2OH$, $-NR_{16}R_{17}$, phenyl, $CONHCH(R_{20})COR_{12}$, phthalimide, pyrrolidine-2,5-dione, thiazolidine-2,4-dione, tetrazolyl, pyrrole, indole, oxazole, 2-thioxo-1,3-thiazolinin-4-one, C_1 to C_7 amines, C_3 to C_7 cyclic amines, or C_1 to C_3 alkyl substituted with one to two OH groups; wherein said pyrrole is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$,
 25 $-COCH_3$, $-CONH_2$ and $-CN$; wherein said C_1 to C_7 amines are optionally substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of $-OH$, halogen, $-OCH_3$, and $-C\equiv CH$; wherein said phenyl is optionally substituted with CO_2R_{11} , and wherein said C_3 to C_7 cyclic amines are optionally substituted with one or

two substituents independently selected from the group consisting of -OH -CH₂OH, C₁ to C₃ alkyl, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃, and -CONH₂, and wherein said oxazole is optionally substituted with CH₂CO₂R₁₁;

A can be phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indan or biphenyl, each of which may be optionally substituted by one to four groups independently selected from halogen, C₁ to C₃ alkyl, C₂ to C₄ alkenyl, C₂ to C₄ alkynyl, acyl, hydroxy, halogen, -CN, -NO₂, -CO₂R₁₁, -CH₂CO₂R₁₁, phenyl, C₁ to C₃ perfluoroalkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, C₁ to C₆ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 2 -OH groups, C₁ to C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 fluorines, or phenoxy optionally substituted with 1 to 2 CF₃ groups; or

A can be a heterocycle selected from pyrrole, pyridine, pyridine-N-oxide, pyrimidine, pyrazole, thiophene, furan, quinoline, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, indole, benzo[1,3]-dioxole, benzo[1,2,5]-oxadiazole, isochromen-1-one, benzothiophene, benzofuran, 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioxine, bitheiny, quinazolin-2,4-91,3H]dione, and 3-H-isobenzofuran-1-one, each of which may be optionally substituted by one to three groups independently selected from halogen, C₁ to C₃ alkyl, acyl, hydroxy, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, and C₁ to C₃ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 fluorines;

R₃, R₄, and R₅ can each be, independently, -H or -F;

R₆ can be hydrogen, C₁ to C₄ alkyl, C₁ to C₄ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -CN, phenyl or phenyl substituted with one or two groups independently selected from halogen, C₁ to C₂ alkyl and OH;

each R₈ can be independently -H, or C₁ to C₃ alkyl;

each R₉ can be independently -H, or C₁ to C₃ alkyl;

each R₁₀ can be independently -H, C₁ to C₇ alkyl, C₃ to C₇ alkenyl, C₃ to C₇ alkynyl, C₃ to C₇ cycloalkyl, -CH₂CH₂OCH₃, 2-methyl-tetrahydro-furan, 2-methyl-tetrahydro-pyran, 4-methyl-piperidine, morpholine, pyrrolidine, or phenyl optionally substituted with one or two C₁ to C₃ alkoxy groups, wherein said C₁ to C₇ alkyl is optionally substituted with 1, 2 or 3 groups independently selected from C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ thioalkoxy and CN;

each R₁₁ can be independently -H, C₁ to C₃ alkyl or R₂₂;

or R₁₀ and R₁₁, when attached to the same atom, together with said atom can form:

(i) a 5 to 7 membered saturated ring, optionally substituted by 1 to 2 groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, OH and C₁-C₃ alkoxy; or

5 (ii) a 5 to 7 membered ring containing 1 or 2 heteroatoms, optionally substituted by 1 to 2 groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, OH and C₁-C₃ alkoxy;

each R₁₂ can be independently -H, or C₁ to C₃ alkyl;

each R₁₃ can be independently -H, or C₁ to C₃ alkyl;

each R₁₄ and R₁₅ can be, independently, C₁ to C₇ alkyl, C₃ to C₈ cycloalkyl, C₂ to
10 C₇ alkenyl, C₂ to C₇ alkynyl, -OH, -F, C₇ to C₁₄ arylalkyl, where said arylalkyl is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from NO₂, C₁ to C₆ alkyl, C₁ to C₃ perhaloalkyl, halogen, CH₂CO₂R₁₁, phenyl and C₁ to C₃ alkoxy, or R₁₄ and R₁₅ together with the atom to which they are attached can form a 3 to 7 membered saturated ring;

15 each R₁₆ and R₁₇ can be, independently, hydrogen, C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkenyl, C₁ to C₃ alkynyl, phenyl, benzyl or C₃ to C₈ cycloalkyl, wherein said C₁ to C₃ alkyl is optionally substituted with one OH group, and wherein said benzyl is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from C₁ to C₃ alkyl and C₁ to C₃ alkoxy; or

R₁₆ and R₁₇, together with the atom to which they are attached, can form a 3 to 8
20 membered heterocycle which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of C₁ to C₃ alkyl, -OH, CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃, and -CONH₂;

each R₁₈ and R₁₉ can be, independently, C₁ to C₃ alkyl;

each R₂₀ can be independently H, phenyl, or the side chain of a naturally
25 occurring alpha amino acid;

each R₂₂ can be independently arylalkyl optionally substituted with CH₂COOH;

and

each R₂₃ can be phenyl; a compound of formula (VI) can be a salt or prodrug thereof (e.g., a pharmaceutically acceptable salt or prodrug). The invention also
30 includes subgeneric positions related to formula (VI) provided subsequently in the Detailed Description of the Invention).

In one aspect, this invention relates to the specific cinnoline compounds delineated herein (e.g., in Examples 1-98). Such compounds can include 3-Benzyl-4-phenyl-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 8-Methyl-3,4-diphenylcinnoline; 3,4-Diphenyl-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 8-Bromo-3,4-diphenylcinnoline; 8-Chloro-3,4-diphenylcinnoline; [4-({[3-(8-Methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl] acetic acid; 3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine; (4-({[3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-acetic acid methyl ester; [4-({[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]acetic acid; *N*-[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]-*N'*-phenylurea; 3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenol; (4-({[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetic acid; 3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenol; Methyl (4-({[3-(8-chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetate; (4-({[3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetic acid; [4-({[3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenyl]thio}methyl)phenyl]acetic acid; 2-(4-({[3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)-2-methylpropanoic acid; 8-Chloro-4-{3-[(2,5-dimethylbenzyl)oxy]phenyl}-3-methylcinnoline; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2,3-dimethylbenzyl)amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2,5-dimethylbenzyl)amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](1-naphthylmethyl)amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](3,4-dichlorobenzyl)amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine; [3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine; Methyl 2-[4-({[3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]-2-methylpropanoate; 2-[4-({[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid; 4-{3-[(2-Bromo-5-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-8-chloro-3-phenylcinnoline; 8-Chloro-4-{3-[(5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl)oxy]phenyl}-3-phenylcinnoline; 8-Chloro-4-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-3-phenylcinnoline; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]amine; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](2,3-dimethylbenzyl)amine; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][5-chloro-2-

(trifluoromethyl)benzyl]amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2-naphthylmethyl)amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]amine; *N*-(5-Bromo-2-fluorobenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline; *N*-(5-Bromo-2-methoxybenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine; *N*-[2,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](1-naphthylmethyl)amine; *N*-(2-Bromo-5-methoxybenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-7-yl)methyl]amine; [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](3,4-dichlorobenzyl)amine; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(3-methyl-1-benzothien-2-yl)methyl]amine; 8-Chloro-4-(3-{[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)benzyl]oxy}phenyl)-3-phenylcinnoline; *N*-(1-Benzothien-2-ylmethyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline; *N*-(1-Benzothien-3-ylmethyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline; [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]{[4-(trifluoromethyl)-1-benzothien-2-yl]methyl}amine; 3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenol; 3-Benzyl-4-[3-(benzyloxy)phenyl]-8-chlorocinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-{3-[(1-methyl-1*H*-indol-7-yl)methoxy]phenyl}cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chlorobenzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; *N*-[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]-*N*-[(1-methyl-1*H*-indol-7-yl)methyl]amine; 3-(3-Benzyl-8-trifluoromethylcinnolin-4-yl)-phenol; 3-Benzyl-4-(3-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-4-(2-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-8-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-chlorophenyl)-8-

trifluoromethyl-cinnoline; 3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
 3-(8-Trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol; 3-Benzyl-4-(3-{[5-chloro-2-
 (trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-{[2-
 (trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-
 5 {[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-
 Benzyl-4-{3-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-
 4-{3-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-
 {[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-
 Benzyl-4-(3-{[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-
 10 (trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-4-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-
 (trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-4-{3-[(2-chloro-5-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-8-
 (trifluoromethyl)cinnoline; 3-{[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-
 yl]phenoxy}methyl)benzoic acid; 4-{[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-
 yl]phenoxy}methyl)benzoic acid; 4-{[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-
 15 yl]phenoxy}methyl)-3-chlorobenzoic acid; 4-{[3-Benzyl-8-
 (trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-2-methoxybenzoic acid; 4-(3-{[5-
 Fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 4-(3-{[5-
 Chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 4-(3-{[2-
 (Trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 3-Benzyl-4-(3-
 20 [(1-methyl-1H-indol-2-yl)methoxy]phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline; 7-{[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-1-methyl-1H-indole-3-
 carboxylic acid; [2,5-Dimethyl-4-{3-[8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-
 yl]benzyl}amino]phenyl]acetic acid; [5-{[3-[8-(Trifluoromethyl)cinnolin-4-
 yl]benzyl}amino]-1-naphthyl]acetic acid; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-
 25 (trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chloro-5-
 (trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline; 3-[3-Benzyl-8-
 (trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzaldehyde; [4-{[3-Benzyl-8-
 (trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino]-2,3-dimethylphenyl]acetic acid; or 3-
 Benzyl-4-{3-[(1-methyl-1H-indol-7-yl)methoxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one aspect, this invention also relates generally to methods of treating, controlling, ameliorating, preventing, delaying the onset of, or reducing the risk of

developing one or more LXR-mediated diseases or disorders in a subject (e.g., a subject in need thereof). The methods include administering to the subject an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds
5 described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. LXR-mediated diseases or disorders can include, e.g., cardiovascular diseases (e.g., acute coronary syndrome, restenosis), atherosclerosis, atherosclerotic lesions, type I diabetes, type II diabetes, Syndrome X, obesity, lipid disorders (e.g., dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL),
10 cognitive disorders (e.g., Alzheimer's disease, dementia), inflammatory diseases (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, endometriosis, LPS-induced sepsis, acute contact dermatitis of the ear, chronic atherosclerotic inflammation of the artery wall), celiac, or thyroiditis.

In another aspect, this invention relates to methods of modulating (e.g.,
15 increasing) serum HDL cholesterol levels in a subject (e.g., a subject in need thereof), which includes administering to the subject an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

20 In another aspect, this invention relates to methods of modulating (e.g., decreasing) serum LDL cholesterol levels in a subject (e.g., a subject in need thereof), which includes administering to the subject an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a
25 pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In another aspect, this invention relates to methods of modulating (e.g., increasing) reverse cholesterol transport in a subject (e.g., a subject in need thereof), which includes administering to the subject an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI)
30 (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In another aspect, this invention relates to methods of modulating (e.g., decreasing or inhibiting) cholesterol absorption in a subject (e.g., a subject in need

thereof), which includes administering to the subject an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

5 In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating a cardiovascular disease (e.g., acute coronary syndrome, restenosis), which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a
10 pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

 In one aspect, this invention relates to methods of preventing or treating a atherosclerosis and/or atherosclerotic lesions, which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera
15 thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

 In another aspect, this invention relates to methods of preventing or treating diabetes (e.g., type I diabetes or type 2 diabetes), which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae
20 described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

 In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating Syndrome X, which includes administering to a subject in need thereof an effective
25 amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

 In one aspect, this invention relates to methods of preventing or treating a obesity, which includes administering to a subject in need thereof an effective amount
30 of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In another aspect, this invention relates to methods of preventing or treating a lipid disorder (e.g., dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL), which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating a cognitive disorder (e.g., Alzheimer's disease or dementia), which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating Alzheimer's disease or dementia, which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating Alzheimer's disease, which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In one aspect, this invention relates to methods of preventing or treating an inflammatory disease (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, endometriosis, LPS-induced sepsis, acute contact dermatitis of the ear, chronic atherosclerotic inflammation of the artery wall), which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating celiac, which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds
5 described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a further aspect, this invention relates to methods of preventing or treating thyroiditis, which includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific
10 compounds described herein) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In some embodiments, the compound (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) does not substantially increase serum and/or hepatic triglyceride levels of the subject.

In some embodiments, the administered compound can be an LXR agonist.

The invention also relates generally to modulating LXRs with the cinnoline compounds described herein. In some embodiments, the methods can include, e.g., contacting an LXR in a sample (e.g., a tissue, a cell free assay medium, a cell-based assay medium) with a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the
20 specific compounds described herein). In other embodiments, the methods can include administering a compound having any of the formulae described herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein) to a subject (e.g., a mammal, e.g., a human, e.g., a human having or at risk of having one or more of the diseases or disorders described
25 herein).

In some embodiments, the subject can be a subject in need thereof (e.g., a subject identified as being in need of such treatment). Identifying a subject in need of such treatment can be in the judgment of a subject or a health care professional and can be subjective (e.g. opinion) or objective (e.g. measurable by a test or diagnostic
30 method). In some embodiments, the subject can be a mammal. In certain embodiments, the subject is a human.

In a further aspect, this invention also relates to methods of making compounds described herein. Alternatively, the method includes taking any one of the intermediate

compounds described herein and reacting it with one or more chemical reagents in one or more steps to produce a compound described herein.

In one aspect, this invention relates to a packaged product. The packaged product includes a container, one of the aforementioned compounds in the container, and a legend (e.g., a label or an insert) associated with the container and indicating administration of the compound for treatment and control of the diseases or disorders described herein.

In another aspect, the invention relates to a compound (including a pharmaceutically acceptable salt thereof) of any of the formulae delineated herein (e.g., a compound having formula (I), (V), or (VI) (or subgenera thereof), including the specific compounds described herein), or a composition comprising a compound (including a pharmaceutically acceptable salt thereof) of any of the formulae delineated herein. In some embodiments, the composition can further include a pharmaceutically acceptable adjuvant, carrier or diluent and/or an additional therapeutic agent.

The term "mammal" includes organisms, which include mice, rats, cows, sheep, pigs, rabbits, goats, and horses, monkeys, dogs, cats, and preferably humans.

"An effective amount" refers to an amount of a compound that confers a therapeutic effect (e.g., treats, controls, ameliorates, prevents, delays the onset of, or reduces the risk of developing a disease, disorder, or condition or symptoms thereof) on the treated subject. The therapeutic effect may be objective (i.e., measurable by some test or marker) or subjective (i.e., subject gives an indication of or feels an effect). An effective amount of the compound described above may range from about 0.01 mg/Kg to about 1000 mg/Kg, (e.g., from about 0.1 mg/Kg to about 100 mg/Kg, from about 1 mg/Kg to about 100 mg/Kg). Effective doses will also vary depending on route of administration, as well as the possibility of co-usage with other agents.

The term "halo" or "halogen" refers to any radical of fluorine (fluoro, F), chlorine (chloro, Cl), bromine (bromo, Br), or iodine (iodo, I).

The term "alkyl" refers to a hydrocarbon chain that may be a straight chain or branched chain, containing the indicated number of carbon atoms. For example, C₁-C₂₀ alkyl indicates that the group may have from 1 to 20 (inclusive) carbon atoms in it. Any atom can be substituted. Examples of alkyl groups include without limitation methyl, ethyl, and *tert*-butyl.

The term "cycloalkyl" refers to saturated monocyclic, bicyclic, tricyclic, or other polycyclic hydrocarbon groups. Any atom can be substituted, e.g., by one or more substituents. Cycloalkyl groups can contain fused rings. Fused rings are rings that share a common carbon atom. Cycloalkyl moieties can include, e.g., cyclopropyl, cyclohexyl, methylcyclohexyl, adamantyl, and norbornyl. A ring carbon can optionally be the point of attachment to another moiety (e.g., for methylcyclohexyl and the like, the point of attachment can be either the methyl group or a cyclohexyl ring carbon).

The terms "haloalkyl" and "halocycloalkyl" refer to an alkyl or cycloalkyl group, respectively, in which at least one hydrogen atom is replaced by halo. In some embodiments, more than one hydrogen atom (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, etc. hydrogen atoms) on a alkyl or cycloalkyl group can be replaced by more than one halogens (e.g., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, etc. hydrogen atoms), which can be the same or different. "Haloalkyl" and "halocycloalkyl" also include alkyl moieties in which all hydrogens have been replaced by halo (e.g., perhaloalkyl and perhalocycloalkyl, such as trifluoromethyl and perfluorocyclohexyl, respectively).

The term "aralkyl" refers to an alkyl moiety in which an alkyl hydrogen atom is replaced by an aryl group. Aralkyl includes groups in which more than one hydrogen atom on an alkyl moiety has been replaced by an aryl group. Any ring or chain atom can be substituted e.g., by one or more substituents. Examples of "aralkyl" include without limitation benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, benzhydryl, and trityl groups.

The term "heteroaralkyl" refers to an alkyl moiety in which an alkyl hydrogen atom is replaced by a heteroaryl group. Heteroaralkyl includes groups in which more than one hydrogen atom on an alkyl moiety has been replaced by a heteroaryl group. Any ring or chain atom can be substituted e.g., by one or more substituents. Heteroaralkyl can include, for example, 2-pyridylethyl.

The term "alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing 2-20 carbon atoms and having one or more double bonds. Any atom can be substituted, e.g., by one or more substituents. Alkenyl groups can include, e.g., allyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl and 3-octenyl groups. One of the double bond carbons can optionally be the point of attachment of the alkenyl substituent. The term "alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing 2-20 carbon atoms and having one or more triple bonds. Any atom can be substituted, e.g., by one

or more substituents. Alkynyl groups can include, e.g., ethynyl, propargyl, and 3-hexynyl. One of the triple bond carbons can optionally be the point of attachment of the alkynyl substituent.

Alkylene, alkenylene, and alkynylene refer to divalent alkyl, alkenyl, and alkynyl moieties, respectively (e.g., $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, and $-\text{C}\equiv\text{C}-$, respectively). Any atom can be substituted.

The term "alkoxy" refers to an -O-alkyl radical. The term "mercapto" refers to an SH radical. The term "thioalkoxy" refers to an -S-alkyl radical. The terms "aryloxy" and "heteroaryloxy" refer to an -O-aryl radical and -O-heteroaryl radical, respectively. The terms "thioaryloxy" and "thioheteroaryloxy" refer to an -S-aryl radical and -S-heteroaryl radical, respectively. The terms "aralkoxy" and "heteroaralkoxy" refer to an -O-aralkyl radical and -O-heteroaralkyl radical, respectively. The terms "thioaralkoxy" and "thioheteroaralkoxy" refer to an -S-aralkyl radical and -S-heteroaralkyl radical, respectively. The terms "cycloalkoxy" and "halocycloalkoxy" refer to an -O-cycloalkyl radical and -O-halocycloalkyl radical, respectively. The terms "thiocycloalkoxy" and "thiohalocycloalkoxy" refer to an -S-cycloalkyl radical and -S-halocycloalkyl radical, respectively. The terms "cycloalkenyloxy" and "heterocycloalkenyloxy" refer to an -O-cycloalkenyl radical and -O-heterocycloalkenyl radical, respectively. The terms "thiocycloalkenyloxy" and "thioheterocycloalkenyloxy" refer to an -S-cycloalkenyl radical and -S-heterocycloalkenyl radical, respectively. The term "heterocyclyloxy" refers to an -O-heterocyclyl radical. The term "thioheterocyclyloxy" refers to an -S-heterocyclyl radical.

The term "aryl" refers to an aromatic monocyclic, bicyclic, or tricyclic hydrocarbon ring system, wherein any ring atom can be substituted, e.g., by one or more substituents. Aryl groups can contain fused rings. Fused rings are rings that share a common carbon atom. Aryl moieties can include, e.g., phenyl, naphthyl, anthracenyl, and pyrenyl.

The term "heterocyclyl" refers to a monocyclic, bicyclic, tricyclic or other polycyclic ring system having 1-4 heteroatoms if monocyclic, 1-8 heteroatoms if bicyclic, or 1-10 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms selected from O, N, or S (e.g., carbon atoms and 1-4, 1-8, or 1-10 heteroatoms of N, O, or S if monocyclic, bicyclic, or tricyclic, respectively). The heteroatom or ring carbon can optionally be

the point of attachment of the heterocyclyl substituent to another moiety (e.g., for 4-methylpiperidinyl or 1-methylpiperidinyl, the point of attachment can be either the methyl group or a ring atom, e.g., carbon or nitrogen). Any atom can be substituted, e.g., by one or more substituents. The heterocyclyl groups can contain fused rings.

- 5 Fused rings are rings that share a common carbon atom. Heterocyclyl groups can include, e.g., tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, pyrrolinyl, and pyrrolidinyl.

The term "cycloalkenyl" refers to partially unsaturated monocyclic, bicyclic, tricyclic, or other polycyclic hydrocarbon groups. A ring carbon (e.g., saturated or
10 unsaturated) can optionally be the point of attachment of the cycloalkenyl substituent (e.g., for methylcyclohexenyl and the like, the point of attachment can be either the methyl group or a cyclohexenyl ring carbon). Any atom can be substituted e.g., by one or more substituents. The cycloalkenyl groups can contain fused rings. Fused rings are rings that share a common carbon atom. Cycloalkenyl moieties can include, e.g.,
15 cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornenyl, or cyclooctatetraenyl.

The term "heterocycloalkenyl" refers to partially unsaturated monocyclic, bicyclic, tricyclic, or other polycyclic hydrocarbon groups having 1-4 heteroatoms if monocyclic, 1-8 heteroatoms if bicyclic, or 1-10 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms selected from O, N, or S (e.g., carbon atoms and 1-4, 1-8, or 1-10
20 heteroatoms of N, O, or S if monocyclic, bicyclic, or tricyclic, respectively). A ring carbon (e.g., saturated or unsaturated) or heteroatom can optionally be the point of attachment of the heterocycloalkenyl substituent (e.g., for methyldihydropyranyl and the like, the point of attachment can be either the methyl group or a ring carbon). Any atom can be substituted, e.g., by one or more substituents. The heterocycloalkenyl
25 groups can contain fused rings. Fused rings are rings that share a common carbon atom. Heterocycloalkenyl groups can include, e.g., tetrahydropyridyl, and dihydropyranyl.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic monocyclic, bicyclic, tricyclic, or other polycyclic hydrocarbon groups having 1-4 heteroatoms if monocyclic, 1-8
30 heteroatoms if bicyclic, or 1-10 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms selected from O, N, or S (e.g., carbon atoms and 1-4, 1-8, or 1-10 heteroatoms of N, O, or S if monocyclic, bicyclic, or tricyclic, respectively). Any atom can be substituted, e.g., by one or more substituents. Heteroaryl groups can contain fused rings. Fused rings are

rings that share a common carbon atom. Heteroaryl groups include pyridyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, and pyrrolyl.

The term “oxo” refers to an oxygen atom, which forms a carbonyl (C=O) when attached to carbon, an N-oxide when attached to nitrogen, and a sulfoxide or sulfone when attached to sulfur. The term “thioxo” refers to an oxygen atom, which forms a thiocarbonyl (C=S) when attached to carbon.

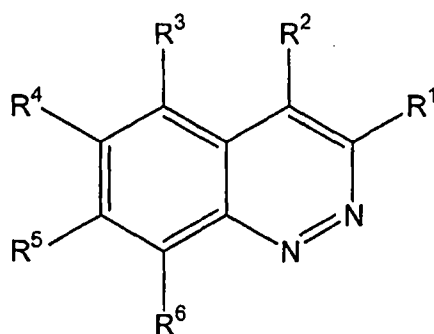
The term “substituent” refers to a group “substituted” on, e.g., an alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclyl, heterocycloalkenyl, cycloalkenyl, aryl, or heteroaryl group at any atom of that group. In one aspect, the substituents (e.g., R³) on a group are independently any one single, or any combination of two or more of the permissible atoms or groups of atoms delineated for that substituent. In another aspect, a substituent may itself be substituted with any one of the above substituents (e.g., R⁸).

In some embodiments, the compounds have agonist activity for genes involved with HDL production and cholesterol efflux (e.g., ABCA1) and antagonist activity for genes involved with triglyceride synthesis (e.g., SREBP-1c).

The details of one or more embodiments of the invention are set forth in the description below. Other features and advantages of the invention will be apparent from the description and from the claims.

DETAILED DESCRIPTION

The cinnoline-based, LXR modulators can have the general formula (I) below:



(I)

In some embodiments, R¹ can be hydrogen.

In some embodiments, R^1 can be C_1 - C_{20} (e.g., $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) alkyl or C_1 - C_{20} (e.g., $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) haloalkyl, each of which can be optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a .

In some embodiments, R^1 can be C_6 - C_{18} (e.g., $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$, or C_{18}) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b .

In some embodiments, R^1 can be C_7 - C_{20} (e.g., $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) aralkyl, heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c .

In some embodiments, R^1 can be C_2 - C_{20} (e.g., $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) alkenyl or C_2 - C_{20} (e.g., $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d .

In some embodiments, R^1 can be C_3 - C_{20} (e.g., $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) cycloalkyl or C_3 - C_{20} (e.g., $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e .

In some embodiments, R^1 can be C_3 - C_{20} (e.g., $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, or C_{20}) cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f .

In some embodiments, R^1 can be $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^e)(OR^h)$.

In some embodiments, R^2 can be C_6 - C_{18} (e.g., $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$, or C_{18}) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, or 16) atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.

In some embodiments, R² can be C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkyl, heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c.

In some embodiments, R² can be C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkyl or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c.

In some embodiments, R² can be C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyl, heterocyclenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f.

Each of R³, R⁴, R⁵, and R⁶ can be, independently of one another:

(i) hydrogen, halo; NR^gR^h; nitro; azido, hydroxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3,

- 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or
heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉,
5 C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂,
C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇,
or C₁₈) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
10 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆,
C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9,
10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄,
15 C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted
with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇,
C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy,
20 thioheterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
17, 18, 19, or 20) atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7,
8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; cyano; formyl; C₁-C₃
(e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylendioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -
25 OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -
NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or
(ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀,
C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkyl, each of which is optionally
30 substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; or
(iii) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇,
C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkyl or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃,

C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e; or

(iv) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; or

(v) C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkenyl or C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d; or

(vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; or

(vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.

Each R^a can be, independently of one another, NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy;

- heterocycloxyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy; thioheterocycloxyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ (e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h).

Each R^b can be, independently of one another:

- (i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b or R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃,

- C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄,
C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy, heterocycloxy including 3-20 (e.g., 3,
5 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or
heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉,
C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂,
10 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇,
or C₁₈) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1,
15 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b or R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7,
8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄,
C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
20 thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted
with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇,
C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy,
thioheterocycloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
25 17, 18, 19, or 20) atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7,
8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; cyano; formyl; C₁-C₃
(e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylendioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -
OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -
30 NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);
(ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀,

C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; or

(iii) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkyl or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; or

(iv) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyl, heterocyclcyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; or

(v) C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkenyl or C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d; or

(vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e; or

(vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.

Each R^b can be, independently of one another, halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or

C₂₀) halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄,
 C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3,
 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms;
 heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
 17, 18, 19, or 20) atoms; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀,
 C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃,
 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
 thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈)
 thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
 or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or
 C₂₀) thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂,
 C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆,
 C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy;
 C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or
 C₂₀) thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; thioheterocycloalkenyloxy
 including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20)
 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ (e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -
 OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -
 SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NRⁱS(O)_nRⁱ; -
 C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h).

Each R^c can be, independently of one another:

(i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂,
 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy
 or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇,
 C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10
 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃,
 C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10,
 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10
 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄,
 C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8,
 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally

substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c or R^{c'}; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with

5 from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy, heterocycloxyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from

10 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^g; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with

15 from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^h; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is

20 optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c or R^{c'}; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^g; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloxyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f;

30 cyano; formyl; C₁-C₃ (e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);

- (ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; or
- 5 (iii) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkyl or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; or
- (iv) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; or
- 10 (v) C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkenyl or C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d; or
- 15 (vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^e or R^{e'}; or
- (vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.
- 25

Each R^{c'} can be, independently of one another, oxo; thioxo; =NR^m; or R^{b'};

- Each R^d can be, independently of one another, halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy; heteroaralkoxy
- 30

including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy; heterocycloalkoxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy; thioheterocycloalkoxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ (e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylenedioxy; -C(O)NR^eR^h; -OC(O)NR^eR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^eR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^e)(OR^h).

Each R^e can be, independently of one another:

(i) NR^eR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,

- 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀)
- 5 cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms;
- 15 thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ (e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);
- 20 (ii) C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkenyl or C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d; or
- (iii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryl
- 30 or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.

Each R^f can be, independently of one another:

(i) halo; NR^hR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyloxy; heterocycloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; mercapto; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioalkoxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) thiocycloalkenyloxy; thioheterocycloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ (e.g., C₁, C₂, or C₃) alkylenedioxy; -C(O)NR^hR^h; -OC(O)NR^hR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^hR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^h)(OR^h);

(ii) C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkenyl or C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁,

C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d; or

- (iii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.

Each R^g, R^h, Rⁱ, and R^j can be, independently of one another:

- (i) hydrogen; or
- (ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^a; or
- (iii) C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkenyl or C₂-C₂₀ (e.g., C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^d;
- (iv) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^f; or
- (v) C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) cycloalkyl or C₃-C₂₀ (e.g., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c; or
- (vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, or C₂₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^c or R^{c'}; or
- (vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, or C₁₈) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10) R^b.

Each R^k can be, independently of one another, Rⁱ, ORⁱ, or NR^gR^h.

Each R^m can be, independently of one another, hydrogen; C_1 - C_{12} (e.g., C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , or C_{12}) alkyl or C_1 - C_{12} (e.g., C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , or C_{12}) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1, 2, 3, 4, or 5) R^a ; C_2 - C_{20} (e.g., C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , or C_{20}) alkenyl; C_2 - C_{20} (e.g., C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , or C_{20}) alkynyl; C_7 - C_{20} (e.g., C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , or C_{20}) aralkyl; heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C_3 - C_{20} (e.g., C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , or C_{20}) cycloalkyl; C_3 - C_{20} (e.g., C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , or C_{20}) cycloalkenyl; heterocyclyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20) atoms; C_6 - C_{18} (e.g., C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , or C_{18}) aryl; heteroaryl including 5-16 (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, or 16) atoms; NR^gR^h , or OR^i .

Each n can be 0, 1, or 2.

For ease of exposition, it is understood that any recitation of ranges (e.g., C_1 - C_{20}) or subranges of a particular range (e.g., C_1 - C_4 , C_2 - C_6) for any of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , R^a , R^b , R^b , R^c , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , or R^m expressly includes each of the individual values that fall within the recited range, including the upper and lower limits of the recited range. For example, the range C_1 - C_4 alkyl is understood to mean (e.g., C_1 , C_2 , C_3 , or C_4) alkyl.

In some embodiments, R^2 can be C_6 - C_{18} (e.g., C_6 - C_{14} , C_6 - C_{10} , C_6) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; C_7 - C_{20} (e.g., C_7 - C_{16} , C_7 - C_{12} , C_7 - C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3 - C_{20} (e.g., C_3 - C_{16} , C_3 - C_{12} , C_3 - C_8) cycloalkyl or C_3 - C_{20} (e.g., C_3 - C_{16} , C_3 - C_{12} , C_3 - C_8) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^e ; or C_3 - C_{20} (e.g., C_3 - C_{16} , C_3 - C_{12} , C_3 - C_8) cycloalkenyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^f .

In some embodiments, R^2 can be C_6 - C_{18} (e.g., C_6 - C_{14} , C_6 - C_{10} , C_6) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

In some embodiments, R^2 can be C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

In some embodiments, R^2 can be C_6-C_{10} aryl, optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

5 In some embodiments, R^2 can be phenyl, optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b . In certain embodiments, R^2 can be unsubstituted phenyl. In certain embodiments, R^2 can be phenyl substituted with 1, 2, 3, or 4 R^b . In certain embodiments, R^2 can be phenyl substituted with 2 R^b or R^2 can be phenyl substituted with 1 R^b . In these embodiments, each R^b can be attached to a carbon that is *ortho*,
10 *meta*, or *para* to the phenyl carbon atom that is attached to the 4-position of the cinnoline ring.

In some embodiments, when R^2 is substituted with R^b , each R^b can be, independently of one another:

(i) halo; NO_2 ; NR^bR^b ; hydroxy; C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkoxy or
15 C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) $R^{b'}$; C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10)
20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) cycloalkoxy or C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, or heterocycloalkenyloxy
25 including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^f ; mercapto; C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) thioalkoxy or C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) $R^{b'}$; C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8)

- thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ (e.g., C₃-C₁₆, C₃-C₁₂, C₃-C₈) thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; C₃-C₂₀ (e.g., C₃-C₁₆, C₃-C₁₂, C₃-C₈) thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloalkoxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^f; cyano; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);
- (ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or
- (vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or
- (vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}.

In some embodiments, when R² is substituted with R^b, each R^b can be, independently of one another:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or

(vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

(vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}.

10 In certain embodiments, when R² is substituted with R^b, each R^b can be, independently of one another:

(i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₁₀ alkoxy optionally substituted with from 1-5 R^a; C₆-C₁₄ aryloxy or heteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 15 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c; C₆-C₁₄ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ;

20 -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₁₀ alkyl or C₁-C₁₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; or

(vi) C₇-C₁₆ aralkyl or heteroaralkyl including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

25 (vii) C₆-C₁₄ aryl or heteroaryl including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}.

In certain embodiments, when R² is substituted with R^b, each R^b can be, independently of one another:

(i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with from 30 1-3 R^a; C₆-C₁₀ aryloxy or heteroaryloxy including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-C₁₀ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with

from 1-5 R^b ; C_7 - C_{16} thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c ; cyano; $-C(O)NR^eR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^eR^h$; or $-S(O)_nR^k$; or

(ii) C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or

(vi) C_7 - C_{12} aralkyl or heteroaralkyl including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c ; or

(vii) C_6 - C_{10} aryl or heteroaryl including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b .

In certain embodiments, when R^2 is substituted with R^b , each R^b can be, independently of one another:

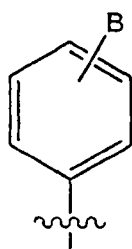
(i) halo; NO_2 ; NR^eR^h ; hydroxy; C_1 - C_3 alkoxy optionally substituted with from 1-2 R^a ; C_6 -aryloxy or heteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b ; C_7 - C_{12} aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c ; C_6 -thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b ; C_7 - C_{12} thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c ; cyano; $-C(O)NR^eR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^eR^h$; or $-S(O)_nR^k$; or

(ii) C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_3 haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a ; or

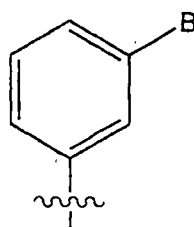
(vi) C_7 - C_{10} aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c ; or

(vii) phenyl or heteroaryl including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b .

A subset of compounds includes those in which R^2 has formula (II-A). In certain embodiments, R^2 can have formula (II-B):



(II-A)



(II-B)

5 In some embodiments, B can be hydrogen (i.e., R² can be an unsubstituted phenyl group).

 In some embodiments, B can be:

 (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; C₆-C₁₈ (e.g., C₆-
10 C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy
15 including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

20 (ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or

 (vi) C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10
25 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

 (vii) C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}.

 In certain embodiments, B can be:

30 (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; C₆-C₁₄ (e.g., C₆-C₁₀, phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-14 (e.g., 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇-

C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; C₆-C₁₄ (e.g., C₆-C₁₀, phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 (e.g., 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or
(vi) C₇-C₁₆ (e.g., C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-16 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

(vii) C₆-C₁₄ (e.g., C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}.

In certain embodiments, B can be:

(i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with from 1-3 R^a; C₆-C₁₀ aryloxy or heteroaryloxy including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-C₁₀ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-14 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}; C₇-C₁₆ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

(ii) C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or

(vi) C₇-C₁₂ aralkyl or heteroaralkyl including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; or

(vii) C₆-C₁₀ aryl or heteroaryl including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^{b'}.

In certain embodiments, B can be:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy optionally substituted with from 1-2 R^a; C₆-aryloxy or heteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b; C₇-C₁₂ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is substituted with from 1-5 R^c; C₆-thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b; C₇-C₁₂ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-12 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or
- (ii) C₁-C₃ alkyl or C₁-C₃ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a; or
- (vi) C₇-C₁₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^c; or
- (vii) phenyl or heteroaryl including 5 or 6 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^b.

15

In some embodiments, B can be hydroxy.

In some embodiments, B can be NH₂.

In some embodiments, B can be -NR^jC(O)NR^gR^h.

20

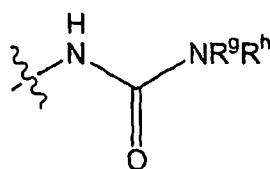
In certain embodiments, R^j can be hydrogen or C₁-C₆ alkyl (e.g., C₁-C₃ alkyl).

In certain embodiments, R^j can be hydrogen.

In certain embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b.

30

When B is -NR^jC(O)NR^gR^h, B can have formula (III):



(III).

In certain embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; or C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 R^b .

5 In certain embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

In certain embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C_6-C_{10} aryl optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

10 In certain embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be unsubstituted phenyl.

In certain embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be phenyl substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, halo;
15 NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl; or C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl.

In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_6 alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_6 alkyl; or C_1-C_6 haloalkyl.

In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, halo;
20 NO_2 ; hydroxy; C_1-C_3 alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_3 alkyl; or C_1-C_3 haloalkyl (e.g., C_1-C_3 haloalkyl having 1, 2, 3, 4, or 5 halogens (e.g., fluoro) or C_1-C_3 perhaloalkyl (e.g., C_1-C_3 perfluoroalkyl).

In some embodiments, B can be:

25 (i-B) NR^gR^h , wherein one of R^g and R^h is hydrogen, and the other is C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; or C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10
30 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; or

(ii-B) C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; or C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkoxy or

heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

- (iii-B) C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; or C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or
- (vi-B) C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; or C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c.

In certain embodiments, B can be:

- (i-B') NR^bR^h, wherein one of R^b and R^h is hydrogen, and the other is C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c;

- (ii-B') C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

(iii-B') C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

- (iv-B') C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c.

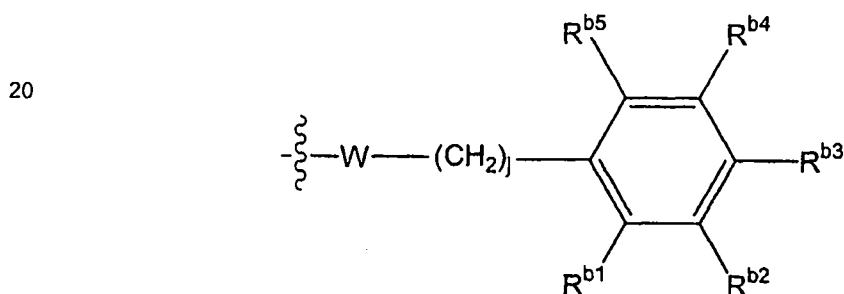
- In these embodiments (i.e., when B is as described in (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B')), B can be unsubstituted or substituted. When B is substituted, each R^b, R^{b'}, and R^c can be, independently of one another, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or -C(O)ORⁱ.

In certain embodiments, each R^b , $R^{b'}$, and R^c can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

5 In certain embodiments, each R^b , $R^{b'}$, and R^c can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ (e.g., $-\text{C}(\text{O})(\text{heterocyclyl including 3-20 atoms})$; $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_4$ perhaloalkyl, e.g., $\text{C}_1\text{-C}_4$ perfluoroalkyl), each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ or $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$); or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

10 In certain embodiments, each R^b , $R^{b'}$, and R^c can be, independently of one another, F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-\text{C}(\text{O})(\text{morpholino})$; CH_3 ; CH_3 substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ or $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$); CF_3 ; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; or $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

In certain embodiments, when B is as described in (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B'), B can have formula (IV):



30 in which W can be NR^j , O, S, or is absent;

j can be 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and

each R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently of one another, hydrogen, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_3$) alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_3$) haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_3$) alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_3$) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

In certain embodiments, W can be NR^j , O, or S. In certain embodiments, R^j can be hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl). In certain embodiments, R^j can be hydrogen, and W is NH.

40 In certain embodiments, j can be 0 or 1. In certain embodiments, j can be 1.

In certain embodiments, each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently of one another, hydrogen; halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or $-C(O)OR^i$.

In certain embodiments, each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently of one another, hydrogen; halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_3 alkoxy; C_1 - C_3 haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$ (e.g., $-C(O)$ (heterocyclyl including 3-20 atoms); C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 haloalkyl (e.g., C_1 - C_4 perhaloalkyl, e.g., C_1 - C_4 perfluoroalkyl), each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-C(O)OH$ or $-C(O)OCH_3$); or $-C(O)OR^i$.

In certain embodiments, each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently of one another, hydrogen; F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-C(O)$ (morpholino); CH_3 ; CH_3 substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-C(O)OH$ or $-C(O)OCH_3$); CF_3 ; $-C(O)OH$; or $-C(O)OCH_3$.

In certain embodiments, any 1, 2, 3, or 4 of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkoxy; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl or C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or $-C(O)OR^i$; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any 1, 2, 3, or 4 of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any 1, 2, 3, or 4 of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_3 alkoxy; C_1 - C_3 haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$ (e.g., $-C(O)$ (heterocyclyl including 3-20 atoms); C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 haloalkyl (e.g., C_1 - C_4 perhaloalkyl, e.g., C_1 - C_4 perfluoroalkyl), each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-C(O)OH$ or $-C(O)OCH_3$); or $-C(O)OR^i$; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any 1, 2, 3, or 4 of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} can be, independently of one another, F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-C(O)$ (morpholino); CH_3 ;

CH₃ substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, each of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, and R^{b5} can be other than hydrogen.

5 In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) can be halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or -C(O)ORⁱ; and the other four can be hydrogen.

10 In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) can be halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy; C₁-C₆ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or -C(O)ORⁱ; and the other four can be hydrogen.

In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) can be halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy; C₁-C₃ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ (e.g., -C(O)(heterocyclyl including 3-20 atoms); C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ haloalkyl (e.g., C₁-C₄ perhaloalkyl, e.g., C₁-C₄ perfluoroalkyl), each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); or -C(O)ORⁱ; and the other four can be hydrogen.

20 In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) can be F; Cl; Br; OH; OCH₃; OCF₃; -C(O)(morpholino); CH₃; CH₃ substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃; and the other four can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b3} can be C₁-C₄ alkyl substituted with 1 R^a, and each of R^{b1}, R^{b2}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen. In certain embodiments, R^a can be C(O)ORⁱ, in which Rⁱ can be hydrogen or C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃). In certain embodiments, R^{b3} can be -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -C(CH₃)₂C(O)OH, or -C(CH₃)₂C(O)OCH₃. In certain embodiments, R^{b3} can be -C(O)ORⁱ (e.g., COOH).

In certain embodiments, R^{b2} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., C₁-C₄ perhaloalkyl, e.g., C₁-C₄ perfluoroalkyl, e.g., CF₃); or -C(O)Rⁱ (e.g., -C(O)(heterocyclyl including 3-20 atoms), e.g., -C(O)(morpholino)); or -C(O)ORⁱ (e.g., COOH); and each of R^{b1}, R^{b3}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., Cl) or C_1 - C_6 haloalkoxy (e.g., OCF_3), and each of R^{b1} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, any two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b3} ; R^{b1} and R^{b4} ; R^{b1} and R^{b5} ; R^{b2} and R^{b3} ; R^{b2} and R^{b4} ; R^{b2} and R^{b5} ; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b4} ; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkoxy; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl or C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or $-C(O)OR^i$; and the other three can be hydrogen.

In certain embodiments, any two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b3} ; R^{b1} and R^{b4} ; R^{b1} and R^{b5} ; R^{b2} and R^{b3} ; R^{b2} and R^{b4} ; R^{b2} and R^{b5} ; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b4} ; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a ; or $-C(O)OR^i$; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b3} ; R^{b1} and R^{b4} ; R^{b1} and R^{b5} ; R^{b2} and R^{b3} ; R^{b2} and R^{b4} ; R^{b2} and R^{b5} ; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b4} ; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_3 alkoxy; C_1 - C_3 haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$ (e.g., $-C(O)$ (heterocyclyl including 3-20 atoms); C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 haloalkyl (e.g., C_1 - C_4 perhaloalkyl, e.g., C_1 - C_4 perfluoroalkyl), each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-C(O)OH$ or $-C(O)OCH_3$); or $-C(O)OR^i$; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b3} ; R^{b1} and R^{b4} ; R^{b1} and R^{b5} ; R^{b2} and R^{b3} ; R^{b2} and R^{b4} ; R^{b2} and R^{b5} ; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b4} ; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-C(O)$ (morpholino); CH_3 ; CH_3 substituted with from 1-2 R^a (e.g., $-C(O)OH$ or $-C(O)OCH_3$); CF_3 ; $-C(O)OH$; or $-C(O)OCH_3$; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} and R^{b4} can both be C_1 - C_4 alkyl (e.g., CH_3), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be C_1 - C_4 haloalkyl (e.g., CF_3), R^{b4} can be halo (e.g., F, Cl), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} and R^{b4} can both be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., F, Br); R^{b4} can be C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃), or C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), or C₁-C₃ alkoxy (e.g., OCH₃), or halo (e.g., Br); and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be C₁-C₃ alkoxy (e.g., OCH₃), R^{b4} can be halo (e.g., Br), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} and R^{b2} can both be C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃), and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., F, Cl), R^{b2} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b2} and R^{b3} can both be halo (e.g., Cl), and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b2} can be halo (e.g., F, Cl), R^{b3} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b2} and R^{b3} can each be, independently, C₁-C₆ alkoxy (e.g., OCH₃) or -C(O)ORⁱ (e.g., COOH); and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} and R^{b5} can both be halo (e.g., chloro), and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b4} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., chloro), R^{b3} can be -C(O)ORⁱ (e.g., COOH), and each of R^{b2} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

When B is as described in (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B'), B can also be W-(CH₂)_j-(bicyclic or tricyclic aryl) or W-(CH₂)_j-(heteroaryl), in which W and j can be as described elsewhere for Formula (IV).

B can be -NH-CH₂-naphthyl (e.g., the methylene group can be attached to the 1 or 2 position of the naphthyl ring, and the naphthyl ring can optionally be substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c).

In certain embodiments, B can be -NH-CH₂-indolyl or -O-CH₂-indolyl (e.g., the methylene group can be attached to the 2 or 7 position of the indole ring, and the indole ring can be optionally substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c, e.g., at the 1-position with CH₃ and/or at the 5-position with halo (e.g., fluoro) and/or at the 3-position with COORⁱ (e.g., COOH).

In certain embodiments, B can be -NH-CH₂-benzothienyl (e.g., the methylene group can be attached to the 2 or 3 position of the benzothienyl ring, and the benzothienyl ring can be optionally substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c, e.g., at the 3-position with C₁-C₆ alkyl (e.g., CH₃) or at the 4-
5 position with C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃)).

In some embodiments, B can be -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k.

In certain embodiments, R^j can be hydrogen or C₁-C₆ alkyl (e.g., C₁-C₃ alkyl).

10 In certain embodiments, R^j can be hydrogen.

In certain embodiments, each of Rⁱ and R^k can be, independently of one another, C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; or C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-
15 20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c. In certain embodiments, R^{b'} and R^c can each be, independently of one another, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1)
20 R^a; or -C(O)ORⁱ.

In certain embodiments, each of Rⁱ and R^k can be, independently of one another, C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; or C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c. In certain embodiments, R^{b'}
25 and R^c can each be, independently of one another, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or -C(O)ORⁱ.

In certain embodiments, one of R^g or R^h can be hydrogen, and the other can be
30 C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{b'}; or C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10

(e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c . In certain embodiments, $R^{b'}$ and R^c can each be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl or C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or $-C(O)OR^i$.

In certain embodiments, one of R^b or R^h can be hydrogen, and the other can be C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) $R^{b'}$; or C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c . In certain embodiments, $R^{b'}$ and R^c can each be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkoxy; cyano; $-C(O)R^i$; C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl or C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or $-C(O)OR^i$.

In some embodiments, B can be C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl or C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, B can be C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, B can be C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, B can be C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, B can be C_1-C_6 (e.g., C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from 1-3 (e.g., 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, B can be C_1-C_3 alkyl optionally substituted with from 1-2 (e.g., 1) R^a .

When B is C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a , each R^a can be, independently of one another, NR^eR^h ; C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted

with from 1-10 R^c; C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is
 5 optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c. In certain embodiments, B can be C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with 1 R^a (e.g., B can be a substituted CH₃ group).

In certain embodiments, R^a can be a C₁-C₆ alkyl (e.g., B can be a substituted CH₃ group) substituted with NR^gR^h. For example, one of R^g and R^h can be hydrogen,
 10 and the other can be C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which can be optionally substituted with from 1-10 R^b. In some embodiments, one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be a phenyl or naphthyl group, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-3) R^b (e.g., C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃) optionally substituted with 1 R^a (e.g., COOH)). For example, one of R^g and R^h can be
 15 hydrogen, and the other can be a phenyl ring in which an *ortho* position, a *meta* position, and the para position are each substituted with a combination of CH₃ and CH₂C(O)OH groups.

Other embodiments can include one or more of the following features (e.g., the various embodiments described elsewhere for R² can also be combined with one or
 20 more of the following features).

In some embodiments, R¹ can be hydrogen.

In some embodiments, R¹ can be:

(ii) C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₂₀ (e.g., C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or
 25

(iii) C₇-C₂₀ (e.g., C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c; or

(iv) C₆-C₁₈ (e.g., C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g.,
 30 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b; or

(viii) $-C(O)NR^bR^h$; $-OC(O)NR^bR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^bR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^e)(OR^h)$.

In certain embodiments, R^1 can be:

- 5 (ii) C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl or C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or
- (iii) C_7-C_{16} (e.g., C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl or heteroaralkyl including 6-16 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; or
- 10 (iv) C_6-C_{10} aryl or heteroaryl including 5-10 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; or
- (viii) $-C(O)NR^bR^h$; $-OC(O)NR^bR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^bR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^e)(OR^h)$.
- 15 In certain embodiments, R^1 can be:
- (ii) C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or
- (iii) C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; or
- 20 (iv) C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; or
- (viii) $-C(O)NR^bR^h$; $-OC(O)NR^bR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^bR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^e)(OR^h)$.
- 25 In certain embodiments, R^1 can be:
- (ii) C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or
- (iii) C_6-C_{10} aryl optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; or
- or
- 30 (iv) C_7-C_{16} (e.g., C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; or

(viii) $-C(O)NR^eR^h$; $-OC(O)NR^eR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^eR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^e)(OR^h)$.

In certain embodiments, R^i can be C_1 - C_{20} (e.g., C_1 - C_{10} , C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, R^i can be C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a .

In certain embodiments, R^i can be C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) alkyl optionally substituted with from 1-3 (e.g., 1-2, 1) R^a .

10 In certain embodiments, R^i can be CH_3 .

In certain embodiments, R^i can be C_6 - C_{18} (e.g., C_6 - C_{14} , C_6 - C_{10} , phenyl) aryl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

In certain embodiments, R^i can be C_6 - C_{10} (e.g., phenyl) aryl, optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b .

15 In certain embodiments, R^i can be phenyl.

In certain embodiments, R^i can be phenyl substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b .

In certain embodiments, when R^i is phenyl substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b , each R^b can be, independently of one another, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) alkyl, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) haloalkyl, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) alkoxy, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) haloalkoxy, halo, NO_2 ,

20 NR^eR^h , or cyano.

In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) alkyl, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) haloalkyl, C_1 - C_6 (e.g., C_1 - C_3) alkoxy, halo, NO_2 , NR^eR^h , or cyano.

In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl (e.g., C_1 - C_3 haloalkyl having 1, 2, 3, 4, or 5 halogens (e.g., fluoro) or C_1 - C_3 perhaloalkyl (e.g., C_1 - C_3 perfluoroalkyl)); C_1 - C_3 alkoxy, halo, NO_2 , NH_2 , or cyano.

In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl (e.g., C_1 - C_3 haloalkyl having 1, 2, 3, 4, or 5 halogens (e.g., fluoro) or C_1 - C_3 perhaloalkyl (e.g., C_1 - C_3 perfluoroalkyl)); or C_1 - C_3 alkoxy (e.g., compound of formula (I) in which R^2 is phenyl substituted (e.g., *meta*-substituted) with $-NR^jC(O)NR^eR^h$).

In certain embodiments, R^1 can be C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c .

In certain embodiments, R^1 can be C_7-C_{12} aralkyl optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c .

5 In certain embodiments, R^1 can be benzyl.

In certain embodiments, R^1 can be $-C(O)R^i$, in which R^i can be C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b . In certain embodiments, R^i can be phenyl or phenyl substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R^b . In
 10 certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, C_1-C_6 (e.g., C_1-C_3) alkyl, C_1-C_6 (e.g., C_1-C_3) haloalkyl, C_1-C_6 (e.g., C_1-C_3) alkoxy, C_1-C_6 (e.g., C_1-C_3) haloalkoxy, halo, NO_2 , NR^eR^h , or cyano. In certain embodiments, each R^b can be, independently of one another, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl (e.g., C_1-C_3 haloalkyl having 1, 2, 3, 4, or 5 halogens (e.g., fluoro) or C_1-C_3 perhaloalkyl (e.g., C_1-C_3
 15 perfluoroalkyl)); C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkoxy, halo, NO_2 , NH_2 , or cyano.

In some embodiments, each of R^3 , R^4 and R^5 can be, independently of one another, hydrogen or halo (e.g., fluoro). In certain embodiments, each of R^3 , R^4 and R^5 can be hydrogen.

20

In some embodiments, R^6 can be hydrogen, halo, C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl, or C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl.

In certain embodiments, R^6 can be hydrogen, halo, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 haloalkyl.

25 In certain embodiments, R^6 can be hydrogen, halo, C_1-C_3 alkyl, or C_1-C_3 haloalkyl.

In certain embodiments, R^6 can be hydrogen, Br, Cl, CH_3 or CF_3 .

In certain embodiments, R^6 can be halo, C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) alkyl, or C_1-C_{10} (e.g., C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkyl.

30 In certain embodiments, R^6 can be halo, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 haloalkyl.

In certain embodiments, R^6 can be halo, C_1-C_3 alkyl, or C_1-C_3 haloalkyl.

In certain embodiments, R^6 can be Br, Cl, CH_3 or CF_3 .

In certain embodiments, R^0 can be Br or Cl. In certain embodiments, R^6 can be Cl.

In certain embodiments, R^6 can be CH_3 .

In certain embodiments, R^6 can be CF_3 .

5 In certain embodiments, R^6 can be hydrogen.

In certain embodiments, each of R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 can be, independently of one another:

- (i) hydrogen, halo; NO_2 ; NR^fR^h ; hydroxy; C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) alkoxy or C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) $R^{b'}$; C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) cycloalkoxy or C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^f ; mercapto; C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) thioalkoxy or C_1-C_{20} (e.g., C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; C_6-C_{18} (e.g., C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , phenyl) thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) $R^{b'}$; C_7-C_{20} (e.g., C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{16} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) thiocycloalkoxy or C_3-C_{16} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c ; C_3-C_{20} (e.g., C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) thiocycloalkenyloxy, thioheterocyclyloxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4,

1-3, 1-2, 1) R^f ; cyano; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; or

(ii) C_1 - C_{20} (e.g., C_1 - C_{10} , C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl or C_1 - C_{20} (e.g., C_1 - C_{10} , C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; or

(iii) C_3 - C_{20} (e.g., C_3 - C_{16} , C_3 - C_{12} , C_3 - C_8) cycloalkyl or C_3 - C_{20} (e.g., C_3 - C_{16} , C_3 - C_{12} , C_3 - C_8) halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^e ; or

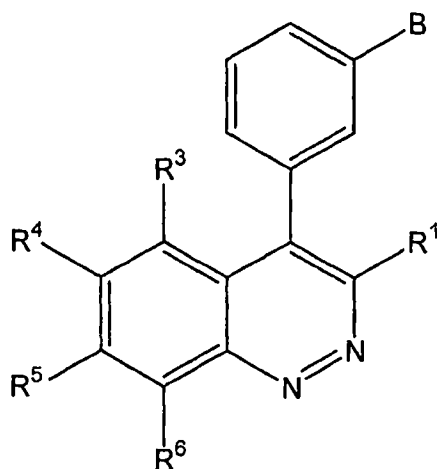
(iv) C_3 - C_{20} (e.g., C_3 - C_{16} , C_3 - C_{12} , C_3 - C_8) cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 (e.g., 3-16, 3-12, 3-8) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f ; or

(v) C_2 - C_{20} alkenyl or C_2 - C_{20} alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d ; or

(vi) C_7 - C_{20} (e.g., C_7 - C_{16} , C_7 - C_{12} , C_7 - C_{10}) aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 (e.g., 6-14, 6-12, 6-10) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^e ; or

(vii) C_6 - C_{18} (e.g., C_6 - C_{14} , C_6 - C_{10} , phenyl) aryl or heteroaryl including 5-16 (e.g., 5-14, 5-10, 5-6) atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) $R^{b'}$.

In some embodiments, the cinnoline-based, LXR modulators can have formula (V):



in which R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , and B are as defined elsewhere for compounds having formula (V).

5 In certain embodiments, R^1 can be C_1 - C_{20} (e.g., C_1 - C_{10} , C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a . In certain embodiments, R^1 can be CH_3 .

In certain embodiments, R^1 can be C_6 - C_{18} (e.g., C_6 - C_{14} , C_6 - C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b . In certain
10 embodiments, R^1 can be phenyl.

In certain embodiments, R^1 can be C_7 - C_{20} (e.g., C_7 - C_{16} , C_7 - C_{12} , C_7 - C_{10}) aralkyl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^c . In certain embodiments, R^1 can be benzyl.

R^1 can be H.

15 In certain embodiments, R^6 can be hydrogen, halo, C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkyl, or C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkyl. In certain embodiments, R^6 can be hydrogen, Br, Cl, CH_3 or CF_3 .

In certain embodiments, each of R^3 , R^4 and R^5 can be, independently of one another, hydrogen or halo (e.g., fluoro). In certain embodiments, each of R^3 , R^4 and R^5
20 can be hydrogen.

In certain embodiments, B can be hydrogen, NH_2 , or OH.

In certain embodiments, B can have formula (III), in which one of R^g and R^h can be hydrogen, and the other can be C_6 - C_{18} (e.g., C_6 - C_{14} , C_6 - C_{10} , phenyl) aryl optionally substituted with from 1-10 (e.g., 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b . E.g., one of R^g and
25 R^h can be hydrogen, and the other can be phenyl.

In certain embodiments, B can have formula (IV), in which W can be NH, O, or S, j can be 1, and each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be as defined elsewhere.

In certain embodiments, each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, any one of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5} ; R^{b2} or R^{b4} ; or R^{b3}) or any two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2} ; R^{b1} and R^{b3} ; R^{b1} and R^{b4} ; R^{b1} and R^{b5} ; R^{b2} and R^{b3} ; R^{b2} and R^{b4} ; R^{b2} and R^{b5} ; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2} , R^{b1} and R^{b4} ; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, halo; NO_2 ; hydroxy; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) alkoxy; C_1 - C_{10} (e.g., C_1 - C_6 , C_1 - C_3) haloalkoxy; cyano; $-C(O)R^i$;
30

C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) alkyl or C₁-C₁₀ (e.g., C₁-C₆, C₁-C₃) haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 (e.g., 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a; or -C(O)ORⁱ; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) or any two of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2}; R^{b1} and R^{b3}; R^{b1} and R^{b4}; R^{b1} and R^{b5}; R^{b2} and R^{b3}; R^{b2} and R^{b4}; R^{b2} and R^{b5}; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2}; R^{b1} and R^{b4}; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy; C₁-C₆ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ; C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-3 R^a; or -C(O)ORⁱ; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) or any two of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2}; R^{b1} and R^{b3}; R^{b1} and R^{b4}; R^{b1} and R^{b5}; R^{b2} and R^{b3}; R^{b2} and R^{b4}; R^{b2} and R^{b5}; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2}; R^{b1} and R^{b4}; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, halo; NO₂; hydroxy; C₁-C₃ alkoxy; C₁-C₃ haloalkoxy; cyano; -C(O)Rⁱ (e.g., -C(O)(heterocyclyl including 3-20 atoms); C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ haloalkyl (e.g., C₁-C₄ perhaloalkyl, e.g., C₁-C₄ perfluoroalkyl), each of which is optionally substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); or -C(O)ORⁱ; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, any one of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (e.g., R^{b1} or R^{b5}; R^{b2} or R^{b4}; or R^{b3}) or any two of R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, or R^{b5} (R^{b1} and R^{b2}; R^{b1} and R^{b3}; R^{b1} and R^{b4}; R^{b1} and R^{b5}; R^{b2} and R^{b3}; R^{b2} and R^{b4}; R^{b2} and R^{b5}; etc., e.g., R^{b1} and R^{b2}; R^{b1} and R^{b4}; or R^{b2} and R^{b3}) can be, independently of one another, F; Cl; Br; OH; OCH₃; OCF₃;

-C(O)(morpholino); CH₃; CH₃ substituted with from 1-2 R^a (e.g., -C(O)OH or -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; or -C(O)OCH₃; and the other(s) can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b3} can be C₁-C₄ alkyl substituted with 1 R^a, and each of R^{b1}, R^{b2}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen. In certain embodiments, R^a can be C(O)ORⁱ, in which Rⁱ can be hydrogen or C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃). In certain embodiments, R^{b3} can be -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -C(CH₃)₂C(O)OH, or -C(CH₃)₂C(O)OCH₃. In certain embodiments, R^{b3} can be -C(O)ORⁱ (e.g., COOH).

In certain embodiments, R^{b2} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., C₁-C₄ perhaloalkyl, e.g., C₁-C₄ perfluoroalkyl, e.g., CF₃); or -C(O)Rⁱ (e.g., -C(O)(heterocyclyl including 3-

20 atoms), e.g., -C(O)(morpholino)); or -C(O)ORⁱ (e.g., COOH); and each of R^{b1}, R^{b3}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., Cl) or C₁-C₆ haloalkoxy (e.g., OCF₃), and each of R^{b1}, R^{b3}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

5 In certain embodiments, R^{b1} and R^{b4} can both be C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃), and each of R^{b2}, R^{b3}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), R^{b4} can be halo (e.g., F, Cl), and each of R^{b2}, R^{b3}, and R^{b5} can be hydrogen.

10 In certain embodiments, R^{b1} and R^{b4} can both be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), and each of R^{b2}, R^{b3}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., F, Br); R^{b4} can be C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃), or C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), or C₁-C₃ alkoxy (e.g., OCH₃), or halo (e.g., Br); and each of R^{b2}, R^{b3}, and R^{b5} can be hydrogen.

15 In certain embodiments, R^{b1} can be C₁-C₃ alkoxy (e.g., OCH₃), R^{b4} can be halo (e.g., Br), and each of R^{b2}, R^{b3}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} and R^{b2} can both be C₁-C₄ alkyl (e.g., CH₃), and each of R^{b3}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., F, Cl), R^{b2} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), and each of R^{b3}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

20 In certain embodiments, R^{b2} and R^{b3} can both be halo (e.g., Cl), and each of R^{b1}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b2} can be halo (e.g., F, Cl), R^{b3} can be C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃), and each of R^{b1}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

25 In certain embodiments, R^{b2} and R^{b3} can each be, independently, C₁-C₆ alkoxy (e.g., OCH₃) or -C(O)ORⁱ (e.g., COOH); and each of R^{b1}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

In certain embodiments, R^{b1} and R^{b5} can both be halo (e.g., chloro), and each of R^{b2}, R^{b3}, and R^{b4} can be hydrogen.

30 In certain embodiments, R^{b1} can be halo (e.g., chloro), R^{b3} can be -C(O)ORⁱ (e.g., COOH), and each of R^{b2}, R^{b4}, and R^{b5} can be hydrogen.

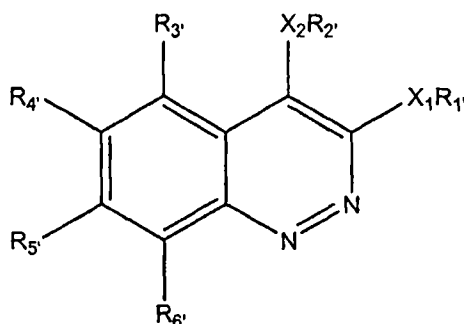
When B is as described in (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B'), B can also be W-(CH₂)_j-(bicyclic or tricyclic aryl) or W-(CH₂)_j-(heteroaryl), in which W and j can be as described elsewhere for Formula (IV).

B can be -NH-CH₂-naphthyl (e.g., the methylene group can be attached to the 1 or 2 position of the naphthyl ring, and the naphthyl ring can optionally be substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c).

In certain embodiments, B can be -NH-CH₂-indolyl or -O-CH₂-indolyl (e.g., the methylene group can be attached to the 2 or 7 position of the indole ring, and the indole ring can be optionally substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c, e.g., at the 1-position with CH₃ and/or at the 5-position with halo (e.g., fluoro) and/or at the 3-position with COORⁱ (e.g., COOH).

In certain embodiments, B can be -NH-CH₂-benzothienyl (e.g., the methylene group can be attached to the 2 or 3 position of the benzothienyl ring, and the benzothienyl ring can be optionally substituted in one or more positions, e.g., with 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, or 1 R^c, e.g., at the 3-position with C₁-C₆ alkyl (e.g., CH₃) or at the 4-position with C₁-C₄ haloalkyl (e.g., CF₃)).

In some embodiments, the cinnoline-based, LXR modulators can have formula (VI):



(VI)

in which X₁, R₁', X₂, R₂', R₃', R₄', R₅', R₆' can be as defined elsewhere.

In certain embodiments:

X₁ can be a bond, -C(O)-, -O-, -S(O)_t-, -NR₈-, or -CR₈R₉-.

R₁' can be C₁ to C₆ alkyl, phenyl, or phenyl substituted independently by one or more of the groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, C₂ to C₄ alkenyl, C₂ to C₄ alkynyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -NR₈R₉, -CN, -OH, and C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, or

R₁' can be a heterocycle selected from the group consisting of pyridine, thiophene, benzisoxazole, benzothiophene, oxadiazole, pyrrole, pyrazole, and furan,

each of which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -NR₈R₉, -CN, and C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines.

X₂ can be a bond or -CH₂-.

- 5 R₂' can be phenyl, naphthyl, or phenyl or naphthyl substituted independently by one to four groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, hydroxy, phenyl, acyl, halogen, -NH₂, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)NR₁₁A, -C≡CR₈, -CH=CHR₈, -W'A, -C≡CA, -CH=CHA, -W'YA, -W'YR₁₀, -W'Y(CH₂)_jA, -W'CHR₁₁(CH₂)_jA, -W'(CH₂)_jA, -W'(CH₂)_jR₁₀, -CHR₁₁W'(CH₂)_jR₁₀, -CHR₁₁W'(CH₂)_jA, -CHR₁₁NR₁₂YA, -CHR₁₁NR₁₂YR₁₀, and pyrrole, or

- R₂' can be a heterocycle selected from pyridine, pyrimidine, thiophene, furan, benzothiophene, indole, benzofuran, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazole, and quinoline, each of which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, hydroxy, phenyl, acyl, halogen, -NH₂, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)NR₁₁A, -C≡CR₈, -CH=CHR₈, -W'A, -C≡CA, -CH=CHA, -W'YA, -W'YR₁₀, -W'Y(CH₂)_jA, -W'(CH₂)_jA, -W'(CH₂)_jR₁₀, -CHR₁₁W'(CH₂)_jR₁₀, -CHR₁₁W'(CH₂)_jA, -CHR₁₁NR₁₂YA, and -CHR₁₁NR₁₂YR₁₀.

- 20 W' can be a bond, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₁₁-, or -N(COR₁₂)-.

Y can be -CO-, -S(O)₂-, -CONR₁₃, -CONR₁₃CO-, -CONR₁₃SO₂-, -C(NCN)-, -CSNR₁₃, -C(NH)NR₁₃, or -C(O)O-.

j can be 0 to 3.

t can be 0 to 2.

- 25 A can be phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, or phenyl substituted by one to four groups independently selected from halogen, C₁ to C₃ alkyl, C₂ to C₄ alkenyl, C₂ to C₄ alkynyl, acyl, C₁ to C₃ alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NO₂, -CO₂R₁₁, -CH₂CO₂R₁₁, phenyl, phenoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, C₁ to C₆ alkyl substituted with 1 to 2 -OH groups, and C₁ to C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 fluorines; or

A can be a heterocycle selected from pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiophene, furan, quinoline, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, indole, benzo[1,3]-dioxole,

- benzo[1,2,5]-oxadiazole, isochromen-1-one, and 3-H-isobenzofuran-1-one, each of which may be optionally substituted by one to three groups independently selected from halogen, C₁ to C₃ alkyl, acyl, C₁ to C₃ alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, C₁ to C₆ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, and C₁ to C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 fluorines.
- R₃, R₄, R₅ can each be, independently, -H.
- R₆ can be C₁ to C₄ alkyl, C₁ to C₄ perfluoroalkyl, or halogen.
- Each R₈ can be independently -H, or C₁ to C₂ alkyl.
- Each R₉ can be independently -H, or C₁ to C₂ alkyl.
- Each R₁₀ can be independently -H, C₁ to C₇ alkyl, C₂ to C₇ alkenyl, or C₃ to C₇ cycloalkyl;
- Each R₁₁ can be independently -H, or C₁ to C₃ alkyl.
- Each R₁₂ can be independently -H, or C₁ to C₃ alkyl.
- In certain embodiments:
- X₁ can be a bond, -C(O)-, or -CR₈R₉-.
- R₁ can be phenyl substituted independently by one or more of the groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, C₂ to C₄ alkenyl, C₂ to C₄ alkynyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -NR₈R₉, -CN, -OH, and C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, or
- R₁ can be a heterocycle selected from the group consisting of pyridine, thiophene, and furan, each of which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, halogen, -NO₂, -NR₈R₉, CN, and C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines,
- X₂ can be a bond.
- R₂ can be phenyl substituted independently by one to four groups independently selected from hydroxy, halogen, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, C₁ to C₃ alkyl substituted with 1 to 5 fluorines, -C≡CR₈, -CH=CHR₈, -W'A, -C≡CA, -W'YA, -W'Y(CH₂)_jA, -W'(CH₂)_jA, -W'CHR₁₁(CH₂)_jA, and -CHR₁₁W'(CH₂)_jA.
- In certain embodiments:
- X₁ can be a bond, -C(O)-, -O-, -S(O)-, -NR₈-, -CR₈R₉-, or -CR₈(OR₉) -.
- R₁ can be C₁ to C₆ alkyl, C₂ to C₆ alkenyl, C₂ to C₆ alkynyl, C₃ to C₈ cycloalkyl, -CH₂OH, CF₃, CN, phenyl, or phenyl substituted by one to four groups independently

selected from C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_2 perfluoroalkyl, halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CN}$, and C_1 to C_2 alkyl substituted with 1 to 3 fluorines, or

R_1 can be a heterocycle selected from pyridine, thiophene, and furan, each of which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_2 perfluoroalkyl, halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CN}$, and C_1 to C_2 alkyl substituted with 1 to 3 fluorines.

X_2 can be a bond or $-\text{CH}_2-$.

R_2 can be phenyl substituted by $-\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{W}'(\text{CR}_{18}\text{R}_{19})\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{W}'\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{CH}=\text{CHA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, or $-\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, and further optionally substituted with one or two groups independently selected from C_1 to C_2 alkyl, C_1 to C_2 perfluoroalkyl, halogen, and $-\text{CN}$, or

R_2 can be a heterocycle selected from pyridine, pyrimidine, thiophene, and furan, each of which is optionally substituted by $-\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{W}'(\text{CR}_{18}\text{R}_{19})\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{W}'\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{CH}=\text{CHA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, or $-\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$.

W' can be a bond, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}_{11}-$, or $-\text{N}(\text{COR}_{12})-$.

j can be 0 to 3.

k can be 0 to 3.

t can be 0 to 2.

D can be a bond, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, phenyl, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CHR}_{14}-$, $-\text{CR}_{14}\text{R}_{15}-$, $-\text{OCHR}_{14}-$, $-\text{OCR}_{14}\text{R}_{15}-$, or $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$.

p can be 0 to 3.

Z can be $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{CONH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $\text{CONHCH}(\text{R}_{20})\text{CO}_{12}$, phthalimide, pyrrolidine-2,5-dione, thiazolidine-2,4-dione, tetrazolyl, pyrrole, C_1 to C_7 amines, C_3 to C_7 cyclic amines, or C_1 to C_3 alkyl substituted with one to two OH groups; wherein said pyrrole is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, and $-\text{CN}$; wherein said C_1 to C_7 amines are optionally substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of $-\text{OH}$, halogen, $-\text{OCH}_3$, and $-\text{C}\equiv\text{CH}$; and wherein said C_3 to C_7

cyclic amines are optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃, and -CONH₂.

A can be phenyl, or phenyl substituted by one to four groups independently selected from halogen, acyl, C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, and C₁ to C₂ alkyl substituted with 1 to 3 fluorines; or

A can be a heterocycle selected from pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiophene, indole, oxazole, and furan, which may be optionally substituted by one to three groups independently selected from halogen, acyl, C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, hydroxy, -CN, -NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, and C₁ to C₂ alkyl substituted with 1 to 3 fluorines.

R₃, R₄, R₅ can be -H.

R₆ can be hydrogen, C₁ to C₄ alkyl, C₁ to C₄ perfluoroalkyl, or halogen.

Each R₈ can be independently -H, or C₁ to C₂ alkyl.

Each R₉ can be independently -H, or C₁ to C₂ alkyl.

Each R₁₀ is independently -H, or C₁ to C₃ alkyl.

Each R₁₁ is independently -H, or C₁ to C₃ alkyl; or

R₁₀ and R₁₁, when attached to the same atom, together with said atom form:

(i) a 5 to 7 membered saturated ring, optionally substituted by 1 to 2 groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, OH and C₁-C₃ alkoxy, or

(ii) a 5 to 7 membered ring containing 1 or 2 heteroatoms, optionally substituted by 1 to 2 groups independently selected from C₁ to C₃ alkyl, OH and C₁-C₃ alkoxy;

Each R₁₂ is independently -H, or C₁ to C₃ alkyl.

Each R₁₄, and R₁₅ is, independently, C₁ to C₇ alkyl, C₃ to C₈ cycloalkyl, C₂ to C₇ alkenyl, C₂ to C₇ alkynyl, -OH, -F, C₇ to C₁₄ arylalkyl, where said arylalkyl is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from NO₂, C₁ to C₆ alkyl, C₁ to C₃ perhaloalkyl, halogen and C₁ to C₃ alkoxy, or R₁₄ and R₁₅ together with the atom to which they are attached can form a 3 to 7 membered saturated ring.

Each R₁₆ and R₁₇ can be, independently, hydrogen, C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkenyl, C₁ to C₃ alkynyl, or C₃ to C₈ cycloalkyl, wherein said C₁ to C₃ alkyl is optionally substituted with one OH group; or

R₁₆ and R₁₇, together with the atom to which they are attached, can form a 3 to 8 membered heterocycle which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of C₁ to C₃ alkyl, -OH, CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃, and -CONH₂.

5 Each R₁₈ and R₁₉ is, independently C₁ to C₃ alkyl.

In certain embodiments:

X₁ can be a bond, -C(O)-, or -CR₈R₉-.

R₁ can be C₁ to C₆ alkyl, CF₃, CN, phenyl, or phenyl substituted by one to four groups independently selected from C₁ to C₂ perfluoroalkyl, halogen, and C₁ to C₂ alkyl substituted with 1 to 3 fluorines, or

R₁ can be a heterocycle selected from thiophene, and furan, which may be optionally substituted with one to three groups independently selected from C₁ to C₂ perfluoroalkyl, halogen, and C₁ to C₂ alkyl substituted with 1 to 3 fluorines.

X₂ can be a bond.

15 R₂ can be phenyl substituted by -W'(CH₂)_jA(CH₂)_kD(CH₂)_pZ, -W'(CR₁₈R₁₉)A(CH₂)_kD(CH₂)_pZ, -C≡CA(CH₂)_kD(CH₂)_pZ, or -(CH₂)_jW'A(CH₂)_kD(CH₂)_pZ, and further optionally substituted with one or two groups independently selected from C₁ to C₂ perfluoroalkyl, halogen, and -CN, or

R₂ can be a heterocycle selected from pyridine, pyrimidine, thiophene, and furan which is substituted by -W'(CH₂)_jA(CH₂)_kD(CH₂)_pZ, -W'(CR₁₈R₁₉)A(CH₂)_kD(CH₂)_pZ, or -(CH₂)_jW'A(CH₂)_kD(CH₂)_pZ.

D can be a bond, -O-, -NH-, -S-, -CHR₁₄-, -CR₁₄R₁₅-, -OCHR₁₄-, or -OCR₁₄R₁₅-

Z can be -CO₂R₁₁, -CONR₁₀R₁₁, -CN, -CH₂OH, or -NR₁₆R₁₇.

25 A can be phenyl, or phenyl substituted by one to four groups independently selected from halogen, -CN, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, and C₁ to C₂ alkyl substituted with 1 to 3 fluorines, or

A can be a heterocycle selected from pyrrole, pyridine, pyrimidine, and thiophene, each of which may be optionally substituted by one to three groups independently selected from halogen, -CN, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, and C₁ to C₂ alkyl substituted with 1 to 3 fluorines.

It is understood that the actual electronic structure of some chemical entities cannot be adequately represented by only one canonical form (*i.e.* Lewis structure).

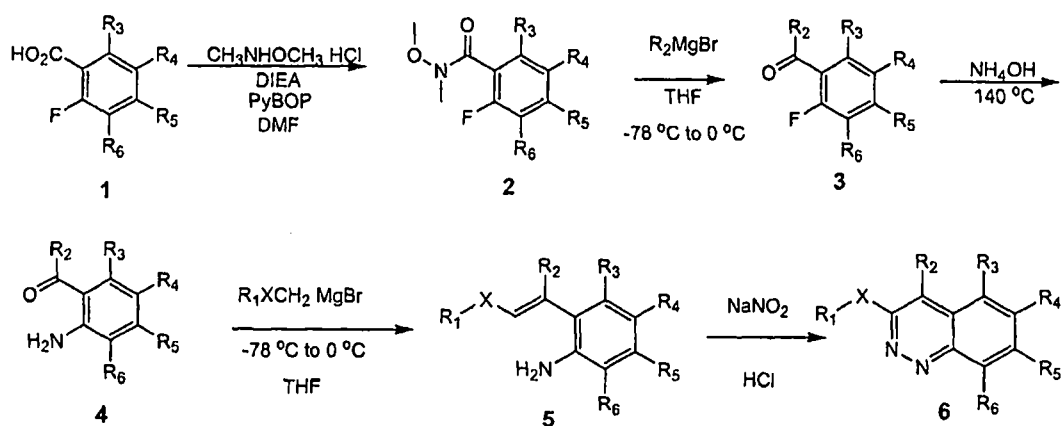
While not wishing to be bound by theory, the actual structure can instead be some hybrid or weighted average of two or more canonical forms, known collectively as resonance forms or structures. Resonance structures are not discrete chemical entities and exist only on paper. They differ from one another only in the placement or
5 "localization" of the bonding and nonbonding electrons for a particular chemical entity. It can be possible for one resonance structure to contribute to a greater extent to the hybrid than the others. Thus, the written and graphical descriptions of the embodiments of the present invention are made in terms of what the art recognizes as the predominant resonance form for a particular species.

10 The compounds described herein can be synthesized according to methods described herein and/or conventional, organic chemical synthesis methods from commercially available starting materials and reagents. The compounds described herein can be separated from a reaction mixture and further purified by a method such as column chromatography, high-pressure liquid chromatography, or recrystallization. As
15 can be appreciated by the skilled artisan, further methods of synthesizing the compounds of the formulae herein will be evident to those of ordinary skill in the art. Additionally, the various synthetic steps may be performed in an alternate sequence or order to give the desired compounds. Synthetic chemistry transformations and protecting group methodologies (protection and deprotection) useful in synthesizing the
20 compounds described herein are known in the art and include, for example, those such as described in R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed.,
25 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), and subsequent editions thereof.

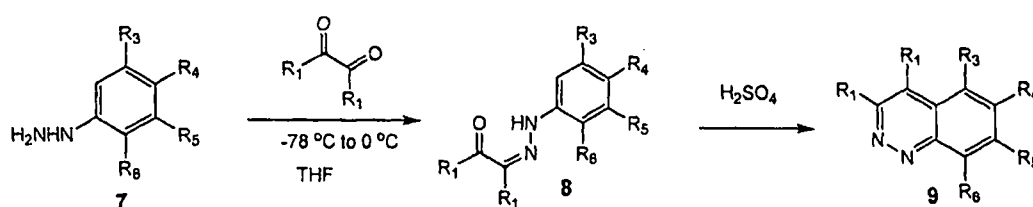
In some embodiments, the cinnoline compounds described herein can generally be prepared as delineated in Schemes 1-7.

In some embodiments, cinnoline compounds having alkyl groups (e.g., C1 to
30 C3 alkyl) as the substituent corresponding to R¹ in formula (I) can be prepared, e.g., according to Scheme 1. Compound 1 can be converted to the N-methyl, N-methoxy amide 2 ("Weinreb amide") under conventional amidation conditions. Reaction of the amide 2 with a lithio or Grignard reagent of formula R₂Li or R₂MgBr at low

- temperature can provide the ketone 3. Conversion of the ketone 3 into the aniline 4 can be accomplished with ammonium hydroxide at elevated temperature. Intermediate 5 is prepared by reacting 4 with R_1XCH_2MgBr followed by dehydration, which typically can occur spontaneously. Cinnoline 6 (X = bond) can be prepared *via* diazotisation (e.g., $NaNO_2/HCl$) of the O-aminoaryl-ethylene 5 followed by a cyclization.

Scheme 1

- In some embodiments, cinnoline compounds having $R_1 = R_2$ (i.e., the substituent corresponding to R_1 in formula (I) is the same as the the substituent corresponding to R_1 in formula (I)) can be prepared, e.g., according to Scheme 2. The hydrazine compound 7 can be condensed with 1,2-diaryl-ethane-1,2-dione using conventional procedures to give hydrazone 8. Acid-mediated (e.g., H_2SO_4) cyclization of the hydrazone 8 can provide cinnoline 9.

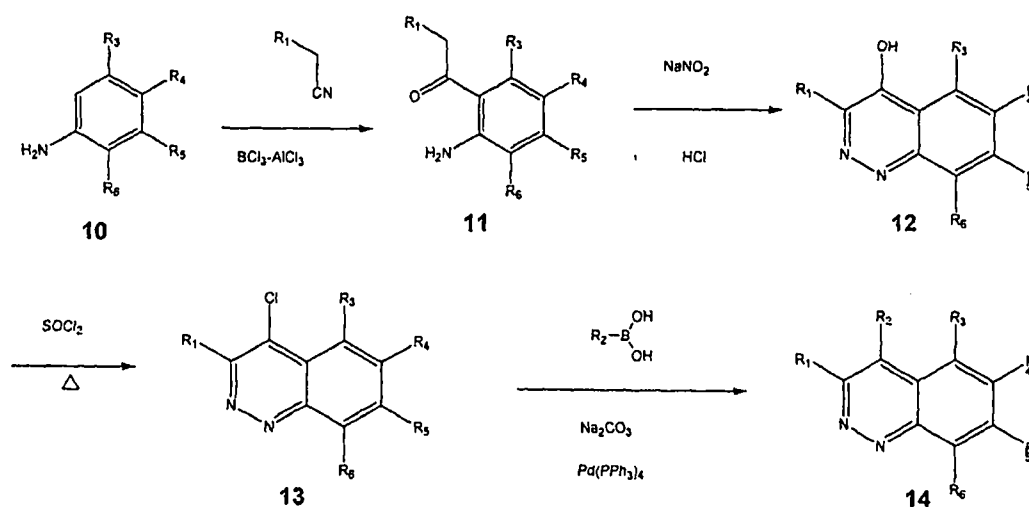
Scheme 2

5

In some embodiments, the cinnoline compounds of formula (I) can also be prepared according to Scheme 3. The 4-hydroxy cinnoline 12 can be synthesized in two steps by Friedel-Crafts acylation of the aniline 10 followed by ring closure under the diazotisation conditions. Conversion to 13 can be effected with conventional halogenating agents, e.g., POBr₃ or SOCl₂. Reaction of 13 with a boronic acid reagent of formula R₂B(OH)₂ in the presence of a palladium catalyst can provide 14.

Scheme 3

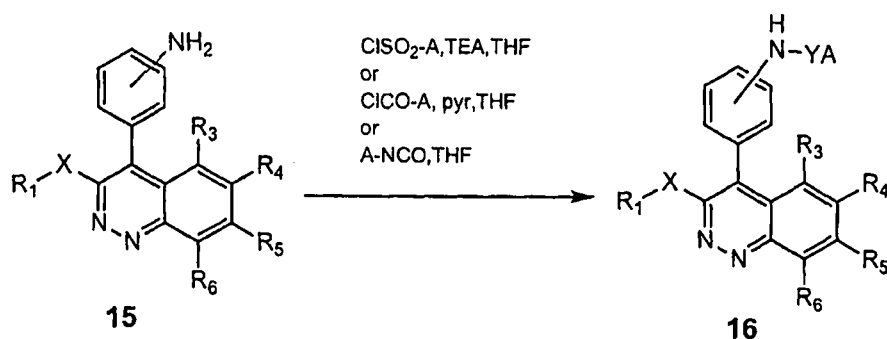
15



In some embodiments, cinnoline compounds having an amino-substituted aryl group as the substituent corresponding to R² in formula (I) can be prepared according to Scheme 4. Treatment of the free amine 15 with a sulfonyl chloride, an acid chloride or

an isocyanate can provide compound 16, in which Y can be SO₂, CO, or CONH, and A can be, e.g. aryl (e.g., phenyl) (X = bond).

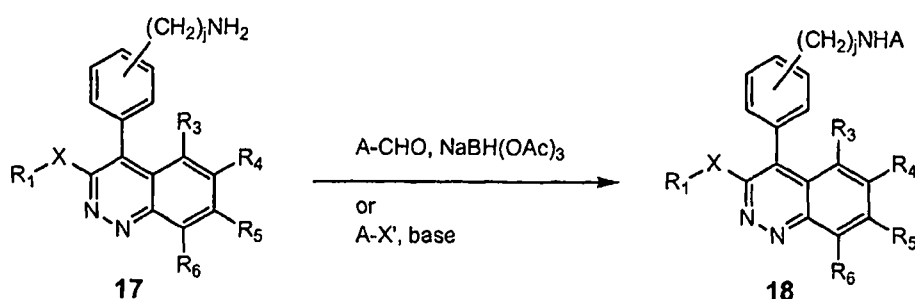
Scheme 4



5

In some embodiments, compounds of formula (I) can be prepared according to Scheme 5. Treatment of the free amine 17, wherein j is 0-3, with an aldehyde (A-CHO) and a reducing agent such as NaBH(OAc)₃, can result in the secondary amine 18. Alternatively, the secondary amine 18 can also be obtained upon treating the starting primary amine 17 with an alkylating agent (e.g., A-X') in the presence of a base. If the A group of the compound of formula (I) contains a carboxylic acid ester moiety this moiety can be transformed to the carboxylic acid upon treatment with aqueous lithium, sodium or potassium hydroxide in water mixed with a suitable organic solvent (X = bond).

Scheme 5

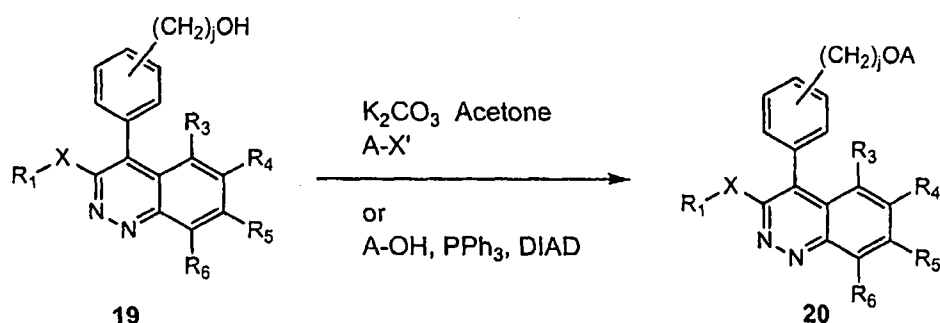


20

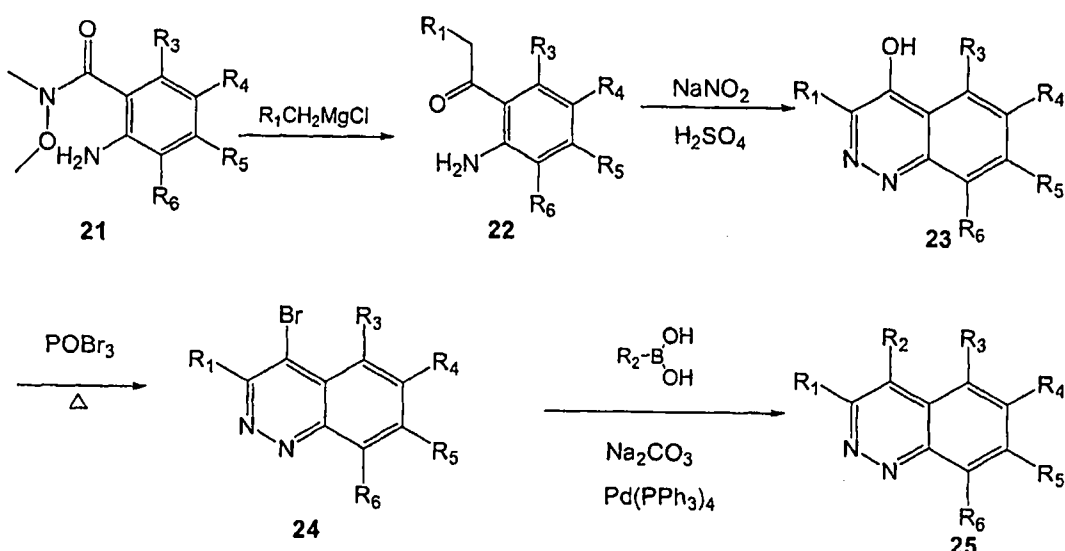
In some embodiments, compounds of formula (I) can be prepared according to Scheme 6. Alkylation of the hydroxy group of 19 with an alkylating agent (e.g., A-X')

using potassium carbonate as the base can provide the alkylated compound **20** (j is 0-3). Alternatively, if j is 1 or more and A-OH is a phenol or substituted phenol, or, j is 0 and A-OH is an alcohol where the OH is connected to an sp³ hybridized carbon, then the alcohol of formula **19** and the A-OH can be reacted with triphenylphosphine (PPh₃) and diisopropylazodicarboxylate (DIAD) to form the ether of formula **20**. If the A group of the compound of formula (I) contains a carboxylic acid ester moiety this moiety can be transformed to the carboxylic acid upon treatment with aqueous lithium, sodium or potassium hydroxide in a suitable organic solvent.

Scheme 6



In some embodiments, the cinnoline compounds of formula (I) can also be prepared according to Scheme 7. The 4-hydroxy cinnoline **23** can be synthesized in two steps by Grignard reagent addition to the amide **21** followed by ring closure under the diazotisation conditions. Conversion to **24** can be effected with conventional halogenating agents, e.g., POBr₃ or SOCl₂. Reaction of **24** with a boronic acid reagent of formula R₂B(OH)₂ in the presence of a palladium catalyst can provide **25**.

Scheme 7

5

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric centers and thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, individual diastereomers and diastereomeric mixtures. All such isomeric forms of these compounds are expressly included in the present invention. The compounds of this invention may also contain linkages (e.g., carbon-carbon bonds, carbon-nitrogen bonds such as amide bonds) wherein bond rotation is restricted about that particular linkage, e.g. restriction resulting from the presence of a ring or double bond. Accordingly, all *cis/trans* and *E/Z* isomers and rotational isomers are expressly included in the present invention. The compounds of this invention may also be represented in multiple tautomeric forms, in such instances, the invention expressly includes all tautomeric forms of the compounds described herein, even though only a single tautomeric form may be represented (e.g., alkylation of a ring system may result in alkylation at multiple sites, the invention expressly includes all such reaction products). All such isomeric forms of such compounds are expressly included in the present invention. All crystal forms of the compounds described herein are expressly included in the present invention.

The compounds of this invention include the compounds themselves, as well as their salts and their prodrugs, if applicable. A salt, for example, can be formed between

an anion and a positively charged substituent (e.g., amino) on a compound described herein. Suitable anions include chloride, bromide, iodide, sulfate, nitrate, phosphate, citrate, methanesulfonate, trifluoroacetate, and acetate. Likewise, a salt can also be formed between a cation and a negatively charged substituent (e.g., carboxylate) on a compound described herein. Suitable cations include sodium ion, potassium ion, magnesium ion, calcium ion, and an ammonium cation such as tetramethylammonium ion. Examples of prodrugs include esters and other pharmaceutically acceptable derivatives, which, upon administration to a subject, are capable of providing active compounds.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptanoate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and N-(alkyl)₄⁺ salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible products may be obtained by such quaternization. Salt forms of the compounds of any of the formulae herein can be amino acid salts of carboxy groups (e.g. L-arginine, -lysine, -histidine salts).

The term "pharmaceutically acceptable carrier or adjuvant" refers to a carrier or adjuvant that may be administered to a subject (e.g., a patient), together with a compound of this invention, and which does not destroy the pharmacological activity thereof and is nontoxic when administered in doses sufficient to deliver a therapeutic amount of the compound.

Pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles that may be used in the compositions of this invention include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) such as d- α -tocopherol polyethyleneglycol 1000 succinate, surfactants used in

5 pharmaceutical dosage forms such as Tweens or other similar polymeric delivery matrices, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc

10 salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat. Cyclodextrins such as α -, β -, and γ -cyclodextrin, or chemically modified derivatives such as hydroxyalkylcyclodextrins, including 2- and 3-hydroxypropyl- β -cyclodextrins,

15 or other solubilized derivatives may also be advantageously used to enhance delivery of compounds of the formulae described herein.

In general, the compounds described herein can be used for treating, controlling, ameliorating, preventing, delaying the onset of, or reducing the risk of developing one or more diseases, disorders, conditions or symptoms mediated by LXRs (e.g.,

20 cardiovascular diseases (e.g., acute coronary syndrome, restenosis), atherosclerosis, atherosclerotic lesions, type I diabetes, type II diabetes, Syndrome X, obesity, lipid disorders (e.g., dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL), cognitive disorders (e.g., Alzheimer's disease, dementia), inflammatory diseases (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis,

25 inflammatory bowel disease, Crohn's disease, endometriosis, LPS-induced sepsis, acute contact dermatitis of the ear, chronic atherosclerotic inflammation of the artery wall), celiac, or thyroiditis)). A disorder or physiological condition that is mediated by LXR refers to a disorder or condition wherein LXR can trigger the onset of the condition, or where inhibition of a particular LXR can affect signaling in such a way so as to treat,

30 control, ameliorate, prevent, delay the onset of, or reduce the risk of developing the disorder or condition. Examples of such disorders include, but are not limited to cardiovascular diseases (e.g., acute coronary syndrome, restenosis), atherosclerosis, atherosclerotic lesions, type I diabetes, type II diabetes, Syndrome X, obesity, lipid

disorders (e.g., dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL), cognitive disorders (e.g., Alzheimer's disease, dementia), inflammatory diseases (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, endometriosis, LPS-induced sepsis, acute contact dermatitis of the ear, chronic atherosclerotic inflammation of the artery wall), celiac, or thyroiditis).

While not wishing to be bound by theory, it is believed that LXR modulators that activate cholesterol efflux (e.g., upregulate ABCA1), but do not substantially increase SREBP-1c expression and triglyceride synthesis in liver, can both reduce atherosclerotic risk and minimize the likelihood of concomitantly increasing serum and hepatic triglyceride levels. Candidate compounds having differential activity for regulating ABCA1 (ABCG1) vs. SREBP-1c can be evaluated using conventional pharmacological test procedures, which measure the affinity of a candidate compound to bind to LXR and to upregulate the gene ABCA1.

In some embodiments, LXR ligands can be identified initially in cell-free LXR beta and LXR alpha competition binding assays. LXR ligands can be further characterized by gene expression profiling for tissue selective gene regulation.

In some embodiments, the compounds described herein have agonist activity for ABCA1 transactivation but do not substantially affect (e.g., inhibit) SREBP-1c gene expression in differentiated THP-1 macrophages. Gene expression analysis in an antagonist mode can be used to further delineate differential regulation of ABCA1 and SREBP-1c gene expression. In certain embodiments, the compounds described herein preferentially antagonize SREBP-1c activation (a marker for genes involved in cholesterol and fatty acid homeostasis) but do not substantially affect (e.g., have relatively minimal or additive effects) on ABCA1 gene expression or genes known to enhance HDL biogenesis (based on a competition assay with known potent synthetic LXR agonists). Cell type or tissue specificity may be further evaluated in additional cell lines, intestinal, CaCo2 or liver, HepG2 and Huh-7 cells where ABCA1 activity is believed to influence net cholesterol absorption and reverse cholesterol transport. The test procedures performed, and results obtained therefrom are described in the Examples section.

In some embodiments, the compounds described herein have agonist activity for ABCA1 and antagonist activity for SREBP-1c (e.g., as determined by gene specific

modulation in cell based assays). In certain embodiments, the compounds described herein (in the agonist mode) have at least about 20% efficacy for ABCA1 activation by LXR and do not substantially agonize SREBP-1c (at most about 25% efficacy relative to a reference compound N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-benzenesulfonamide (Schultz, Joshua R., Genes & Development (2000), 14(22), 2831-2838)). In certain embodiments, the compounds described herein (in the antagonist mode) do not substantially antagonize ABCA1 gene expression. While not wishing to be bound by theory, it is believed that there may be an additive effect on ABCA1 gene expression relative to the reference compound at their EC₅₀ concentration. In certain embodiments, the compounds described herein (in the antagonist mode) inhibited agonist-mediated SREBP-1c gene expression in a dose dependent fashion.

In some embodiments, the compounds described herein can be coadministered with one or more other therapeutic agents. In certain embodiments, the additional agents may be administered separately, as part of a multiple dose regimen, from the compounds of this invention (e.g., sequentially, e.g., on different overlapping schedules with the administration of one or more compounds of formula (I), (V) or (VI)). Alternatively, these agents may be part of a single dosage form, mixed together with the compounds of this invention in a single composition. In still another embodiment, these agents can be given as a separate dose that is administered at about the same time that one or more compounds of formula (I), (V) or (VI) are administered (e.g., simultaneously with the administration of one or more compounds of formula (I), (V) or (VI)). When the compositions of this invention comprise a combination of a compound of the formulae described herein and one or more additional therapeutic or prophylactic agents, both the compound and the additional agent should be present at dosage levels of between about 1 to 100%, and more preferably between about 5 to 95% of the dosage normally administered in a monotherapy regimen.

The compounds and compositions described herein can, for example, be administered orally, parenterally (e.g., subcutaneously, intracutaneously, intravenously, intramuscularly, intraarticularly, intraarterially, intrasynovially, intrasternally, intrathecally, intralesionally and by intracranial injection or infusion techniques), by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally, via an implanted reservoir, by injection, subdermally, intraperitoneally, transmucosally, or in an

ophthalmic preparation, with a dosage ranging from about 0.01 mg/Kg to about 1000 mg/Kg, (e.g., from about 0.01 to about 100 mg/kg, from about 0.1 to about 100 mg/Kg, from about 1 to about 100 mg/Kg, from about 1 to about 10 mg/kg) every 4 to 120 hours, or according to the requirements of the particular drug. The interrelationship of dosages for animals and humans (based on milligrams per meter squared of body surface) is described by Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219 (1966). Body surface area may be approximately determined from height and weight of the patient. See, e.g., *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970). In certain embodiments, the compositions are administered by oral administration or administration by injection. The methods herein contemplate administration of an effective amount of compound or compound composition to achieve the desired or stated effect. Typically, the pharmaceutical compositions of this invention will be administered from about 1 to about 6 times per day or alternatively, as a continuous infusion. Such administration can be used as a chronic or acute therapy. The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. A typical preparation will contain from about 5% to about 95% active compound (w/w). Alternatively, such preparations contain from about 20% to about 80% active compound.

Lower or higher doses than those recited above may be required. Specific dosage and treatment regimens for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health status, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity and course of the disease, condition or symptoms, the patient's disposition to the disease, condition or symptoms, and the judgment of the treating physician.

Upon improvement of a patient's condition, a maintenance dose of a compound, composition or combination of this invention may be administered, if necessary. Subsequently, the dosage or frequency of administration, or both, may be reduced, as a function of the symptoms, to a level at which the improved condition is retained when the symptoms have been alleviated to the desired level. Patients may, however, require intermittent treatment on a long-term basis upon any recurrence of disease symptoms.

The compositions of this invention may contain any conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants or vehicles. In some cases, the pH of the formulation may be adjusted with pharmaceutically acceptable acids, bases or buffers to enhance the stability of the formulated compound or its delivery form.

5 The compositions may be in the form of a sterile injectable preparation, for example, as a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents (such as, for example, Tween 80) and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-
10 toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are mannitol, water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or
15 diglycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, or carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the
20 formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms such as emulsions and or suspensions. Other commonly used surfactants such as Tweens or Spans and/or other similar emulsifying agents or bioavailability enhancers which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation.

25 The compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, emulsions and aqueous suspensions, dispersions and solutions. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a
30 capsule form, useful diluents include lactose and dried corn starch. When aqueous suspensions and/or emulsions are administered orally, the active ingredient may be suspended or dissolved in an oily phase is combined with emulsifying and/or

suspending agents. If desired, certain sweetening and/or flavoring and/or coloring agents may be added.

The compositions of this invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration. These compositions can be prepared by mixing
5 a compound of this invention with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at the rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the active components. Such materials include, but are not limited to, cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

Topical administration of the compositions of this invention is useful when the
10 desired treatment involves areas or organs readily accessible by topical application. For application topically to the skin, the composition should be formulated with a suitable ointment containing the active components suspended or dissolved in a carrier. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petroleum, white petroleum, propylene glycol,
15 polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the composition can be formulated with a suitable lotion or cream containing the active compound suspended or dissolved in a carrier with suitable emulsifying agents. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-
20 octyldodecanol, benzyl alcohol and water. The compositions of this invention may also be topically applied to the lower intestinal tract by rectal suppository formulation or in a suitable enema formulation.

Topically-transdermal patches are also included in this invention. Also within the invention is a patch to deliver active chemotherapeutic combinations herein. A
25 patch includes a material layer (e.g., polymeric, cloth, gauze, bandage) and the compound of the formulae herein as delineated herein. One side of the material layer can have a protective layer adhered to it to resist passage of the compounds or compositions. The patch can additionally include an adhesive to hold the patch in place on a subject. An adhesive is a composition, including those of either natural or synthetic
30 origin, that when contacted with the skin of a subject, temporarily adheres to the skin. It can be water resistant. The adhesive can be placed on the patch to hold it in contact with the skin of the subject for an extended period of time. The adhesive can be made of a tackiness, or adhesive strength, such that it holds the device in place subject to

incidental contact, however, upon an affirmative act (e.g., ripping, peeling, or other intentional removal) the adhesive gives way to the external pressure placed on the device or the adhesive itself, and allows for breaking of the adhesion contact. The adhesive can be pressure sensitive, that is, it can allow for positioning of the adhesive
5 (and the device to be adhered to the skin) against the skin by the application of pressure (e.g., pushing, rubbing,) on the adhesive or device.

The compositions of this invention may be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline,
10 employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other solubilizing or dispersing agents known in the art.

A composition having the compound of the formulae herein and an additional agent (e.g., a therapeutic agent) can be administered using any of the routes of
15 administration described herein. In some embodiments, a composition having the compound of the formulae herein and an additional agent (e.g., a therapeutic agent) can be administered using an implantable device. Implantable devices and related technology are known in the art and are useful as delivery systems where a continuous, or timed-release delivery of compounds or compositions delineated herein is desired.
20 Additionally, the implantable device delivery system is useful for targeting specific points of compound or composition delivery (e.g., localized sites, organs). Negrin et al., Biomaterials, 22(6):563 (2001). Timed-release technology involving alternate delivery methods can also be used in this invention. For example, timed-release formulations based on polymer technologies, sustained-release techniques and encapsulation
25 techniques (e.g., polymeric, liposomal) can also be used for delivery of the compounds and compositions delineated herein.

The invention will be further described in the following examples. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting this invention in any manner.

00000

EXAMPLES

Representative compounds of this invention were evaluated in standard pharmacological test procedures which measured their affinity to bind to LXR and to upregulate the gene ABCA1, which causes cholesterol efflux from atherogenic cells, such as macrophages.

LXR activation can be critical for maintaining cholesterol homeostasis, but its coincident regulation of fatty acid metabolism may lead to increased serum and hepatic triglyceride levels. Selective LXR modulators that activate cholesterol efflux with minimal impact on SREBP-1c expression and triglyceride synthesis in liver would be expected to reduce atherosclerotic risk with an improved therapeutic index and minimize the potential for deleterious effects on metabolic balance. A method is described herein for identifying selective LXR ligands with differential activity for regulating ABCA1 (ABCG1) vs. SREBP-1c.

Accordingly, LXR ligands were identified initially in cell-free LXR beta and LXR alpha competition binding assays. LXR ligands were further characterized by gene expression profiling for tissue selective gene regulation. Selective LXR modulators demonstrate agonist activity for ABCA1 transactivation but exhibit no effect or inhibition of SREBP-1c gene expression in differentiated THP-1 macrophages. Gene expression analysis in an antagonist mode was used to further delineate differential regulation of ABCA1 and SREBP-1c gene expression. In a competition assay with known potent synthetic LXR agonists, selective LXR ligands preferentially antagonize SREBP-1c activation (a marker for genes involved in cholesterol and fatty acid homeostasis) but have minimal or additive effects on ABCA1 gene expression or genes known to enhance HDL biogenesis. Cell type or tissue specificity may be further evaluated in additional cell lines, intestinal, CaCo2 or liver, HepG2 and Huh-7 cells where ABCA1 activity influences net cholesterol absorption and reverse cholesterol transport.

The test procedures performed, and results obtained are briefly described below.

Ligand-Binding Test Procedure for Human LXR β .

Ligand-binding to the human LXR β was demonstrated for representative compounds of this invention by the following procedure.

Materials and Methods:

Buffer: 100mM KCl, 100mM TRIS (pH 7.4 at +4°C), 8.6%glycerol, 0.1mM PMSF*, 2mM MTG*, 0.2% CHAPS (* not used in wash buffer)

Tracer: ^3H T0901317

Receptor source: E.coli extract from cells expressing biotinylated hLXR β . Extract was made in a similar buffer as above, but with 50mM TRIS.

Day 1

Washed streptavidin and coated flash plates with wash buffer.

Diluted receptor extract to give Bmax ~ 4000 cpm and add to the wells.

Wrapped the plates in aluminum foil and stored them at +4°C over night.

Day 2

Made a dilution series in DMSO of the test ligands.

Made a 5nM solution of the radioactive tracer in buffer.

Mixed 250 μl diluted tracer with 5 μl of the test ligand from each concentration of the dilution series.

Washed the receptor-coated flash plates.

Added 200 μl per well of the ligand/radiolabel mixture to the receptor-coated flash plates.

Wrapped the plates in aluminum foil and incubate at +4°C over night.

Day 3

Aspirated wells, and wash the flashed plates. Sealed the plate.

Measured the remaining radioactivity in the plate.

Results:

Representative compounds of this invention had activity (IC₅₀ values) in the LXR β ligand binding assay in the range between 0.001 to 20 μM .

Quantitative Analysis of ABCA1 Gene Regulation in THP-1 Cells.

The compounds of formula (I) effect on the regulation of the ABCA1 gene was evaluated using the following procedure.

Materials and Methods

Cell culture: The THP-1 monocytic cell line (ATCC # TIB-202) was obtained from

American Type Culture Collection (Manassas, VA) and cultured in RPMI 1640 medium (Gibco, Carlsbad, Ca) containing 10% FBS, 2 mM L-glutamine, and 55 uM beta-Mercaptoethanol (BME). Cells were plated in 96-well format at a density of 7.5×10^4 in complete medium containing 50-100 ng/ml phorbol 12,13-dibutyrate (Sigma, St.Louis, Mo) for three days to induce differentiation into adherent macrophages. Differentiated THP-1 cells were treated with test compounds or ligands dissolved in DMSO (Sigma, D-8779) in culture medium lacking phorbol ester. Final concentrations of DMSO did not exceed 0.3% of the media volume. Dose response effects were measured in duplicate, in the range of 0.001 to 30 micromolar concentrations and treated cells were incubated for an additional 18 hrs prior to RNA isolation. Unstimulated cells treated with vehicle were included as negative controls on each plate. An LXR agonist reference, N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-benzenesulfonamide (Schultz, Joshua R., *Genes & Development* (2000), 14(22), 2831-2838), was dosed at 1.0 uM and served as a positive control. In antagonist mode, the compound under study is analyzed in the presence of 150nM GW3965, trifluoromethyl-benzyl)-(2,2-diphenyl-ethyl)-amino]-propoxy]-phenyl)-acetic acid (Collins, J.L., *J. Med. Chem.* (2000), 45:1963-1966.). Results of antagonist analysis are expressed as % antagonism and IC50 (in μ M).

RNA isolation and quantitation: Total cellular RNA was isolated from treated cells cultured in 96-well plates using PrepStation 6100 (Applied Biosystems, Foster City, Ca), according to the manufacturer's recommendations. RNA was resuspended in ribonuclease-free water and stored at -70°C prior to analysis. RNA concentrations were quantitated with RiboGreen test procedure, #R-11490 (Molecular Probes, Eugene, OR).

Gene expression analysis: Gene-specific mRNA quantitation was performed by real-time PCR with the Perkin Elmer Corp. chemistry on an ABI Prism 7700 Sequence detection system (Applied Biosystems, Foster City, CA) according to the manufacturer's instructions. Samples (50-100 ng) of total RNA were assayed in duplicate or triplicate in 50 ul reactions using one-step RT-PCR and the standard curve method to estimate specific mRNA concentrations. Sequences of gene-specific primer and probe sets were designed with Primer Express Software (Applied Biosystems,

Foster City, CA). The human ABCA1 primer and probe sequences are: forward, CAACATGAATGCCATTTTCCAA, reverse, ATAATCCCCTGAACCCAAGGA, and probe, 6FAM-TAAAGCCATGCCCTCTGCAGGAACA-TAMRA. RT and PCR reactions were performed according to PE Applied Biosystem's protocol for Taqman Gold RT-PCR or Qiagen's protocol for Quantitect probe RT-PCR. Relative levels of ABCA1 mRNA are normalized using GAPDH mRNA or 18S rRNA probe/primer sets purchased commercially (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Statistics:

Mean, standard deviation and statistical significance of duplicate evaluations of RNA samples were assessed using ANOVA, one-way analysis of variance using SAS analysis.

Reagents:

- GAPDH Probe and Primers - Taqman GAPDH Control Reagents 402869 or 4310884E

18S Ribosomal RNA – Taqman 18S Control Reagents 4308329

10 Pack Taqman PCR Core Reagent Kit 402930

Qiagen Quantitect probe RT-PCR 204443.

Results:

Representative compounds of this invention were shown upregulate the transcription of the ABCA1 gene in THP-1 cells (EC50 value) in range between 0.01 to 15 uM with efficacy values in the range of 20 to 250% when compared to the efficacy shown by 1.0 uM of the reference standard.

Quantitative Analysis of SREBP-1c Gene Regulation in THP-1 Cells.

The compounds of formula (II) effect on the regulation of the SREBP-1c gene was evaluated using the same procedure as described for ABCA1 however, a primer and probe set specific for human SREBP-1c was substituted in gene expression analysis. The human SREBP-1c primer and probe sequences are: forward, AGGGCGGGCGCAGAT, reverse, GGTGTTGATAAGCTGAAGCATGT, and probe, 6FAM-TCGAAAGTGCAATCCATGGCTCCG-TAMRA.

Based on the results obtained in the standard pharmacological test procedures,

the compounds of this invention can be useful in treating or inhibiting LXR mediated diseases. In particular, the compounds of this invention can be useful in the treatment and inhibition of atherosclerosis and atherosclerotic lesions, lowering LDL cholesterol levels, increasing HDL cholesterol levels, increasing reverse cholesterol transport, inhibiting cholesterol absorption, treatment or inhibition of Alzheimer's disease, type I diabetes, type II diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, acute coronary syndrome, restenosis, inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease, endometriosis, celiac, and thyroiditis.

Example 1

3-Benzyl-4-phenyl-8-(trifluoromethyl)cinnoline

Step 1: A suspension of (2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-phenyl-methanone (0.5 g, 1.87 mmol) in 10 ml of ammonium hydroxide (28%) was sealed in a heavy-walled Pyrex tube. The sealed tube was heated at 140 °C overnight. The reaction was poured into water/saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined organics was dried over MgSO₄ and concentrated to give (2-amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-phenyl-methanone as an oil (0.45 g, 90%). MS ESI (*m/z*) 266 ([M+H]⁺);

Step 2: (2-Amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-phenyl-methanone (0.26 g, 1.0 mmol) was taken into diethyl ether (20 mL) and phenyl ethyl magnesium chloride (1.5 mL, 1.5 mmol, 1.0 M solution in diethyl ether) was added dropwise and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was poured into water/saturated ammonium chloride solution and extracted with diethyl ether. The combined organics was dried over MgSO₄ and concentrated. The material was purified via column chromatography using 0 ~10% ethyl acetate in hexane as the eluent to yield 0.08 g (22%) of 2-(1,3-diphenyl-propenyl)-6-trifluoromethyl-phenylamine as an oil. MS ESI (*m/z*) 354.3 ([M+H]⁺);

Step 3: 2-(1,3-Diphenyl-propenyl)-6-trifluoromethyl-phenylamine (0.08 g, 0.23 mmol) was dissolved in 5 mL of acetic acid, 4 mL of conc. hydrochloric acid in an ice bath. The mixture was treated with 2.5 % of sodium nitrate in water. After addition the reaction was heated to ~ 40 °C for 20 min, basified with ammonium hydroxide, and extracted with diethyl ether. The combined organics was dried over MgSO₄ and concentrated. The material was purified by semi-preparative HPLC (Column:

Phenomenex C18 Luna 21.6 mm x 60 mm, 5 μ M; Solvent A: Water (0.1% TFA buffer); Solvent B: Acetonitrile (0.1 % TFA buffer); Solvent Gradient: Time 0: 0% B; 10 min: 100% B; Hold 100% B 5 min. Flow Rate: 22.5 mL/min). The product was collected based on UV absorption and concentrated to give the title compound as a brown solid. MS (ESI) m/z 365.

Example 2

8-Methyl-3,4-diphenylcinnoline

Step 1: A mixture of 2-methylphenyl hydrazine hydrochloride (0.79 g, 5.0 mmol) and 1,2-diphenyl-ethane-1,2-dione (1.05 g, 5 mmol) in 20 mL of glacial acetic acid was refluxed for 30 min. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The combined organics was dried over $MgSO_4$ and concentrated to give 1.6 gram of 1,2-diphenylethane-1,2-dione (2-methylphenyl)-hydrazone as an orange solid. MS (ESI) m/z 315 ($[M+H]^+$);

Step 2: 1,2-Diphenylethane-1,2-dione (2-methylphenyl)-hydrazone (0.50 g, 1.59 mmol) was dissolved in 70% of sulfuric acid (10 mL) and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was poured into iced water and extracted with ethyl acetate. The combined organics was dried over $MgSO_4$ and concentrated. The material was purified via column chromatography using 5 ~100% ethyl acetate in hexane as the eluent to yield 0.025 g of the title compound as an orange solid. MS (ESI) m/z 297($[M+H]^+$); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 297.1406.

Example 3

3,4-Diphenyl-8-(trifluoromethyl)cinnoline

Step 1: 1,2-Diphenylethane-1,2-dione [2-(trifluoromethyl)phenyl]hydrazone was prepared from 2-trifluoromethylphenyl hydrazine and 1,2-diphenyl-ethane-1,2-dione according to the procedure of Step 1 Example 2. MS (ESI) m/z 369; MS (ESI) m/z 367;
Step 2: The title compound was prepared from 1,2-diphenylethane-1,2-dione [2-(trifluoromethyl)phenyl]hydrazone according to the procedure of Step 2 Example 2. MS (ESI) m/z 351.

Example 4

8-Bromo-3,4-diphenylcinnoline

Step 1: 1,2-Diphenylethane-1,2-dione (2-bromophenyl)hydrazone was prepared from 2-bromophenyl hydrazine and 1,2-diphenyl-ethane-1,2-dione according to the procedure of Step 1 Example 2. MS m/z 379;

Step 2: The title compound was prepared from 1,2-diphenylethane-1,2-dione (2-bromophenyl)hydrazone according to the procedure of Step 2 Example 2. HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 361.0346.

Example 5**8-Chloro-3,4-diphenylcinnoline**

Step 1: 1,2-Diphenylethane-1,2-dione (2-chlorophenyl)hydrazone was prepared from 2-chlorophenyl hydrazine and 1,2-diphenyl-ethane-1,2-dione according to the procedure of Step 1 Example 2. MS m/z 335;

Step 2: The title compound was prepared from 1,2-diphenylethane-1,2-dione (2-chlorophenyl)hydrazone according to the procedure of Step 2 Example 2. MS m/z 317; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 317.0833.

Example 6**[4-({[3-(8-Methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]acetic acid**

Step 1: 2-Methyl phenylaniline (2.39 g, 23 mmol) in 25 mL of 1,2-dichloroethane was added dropwise to a solution of 25.3 mL (25.3 mmol) of BCl_3 in xylene at 0~5 °C. 5.38 g (46 mmol) of benzyl cyanide and 3.37 g (25.3 mmol) of $AlCl_3$ were added to the suspension, and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 20 hours and cooled to 0 °C; 2 N HCl was added to the mixture. The mixture was then refluxed for 30 min at 80 °C and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with 1 M NaOH, dried, and evaporated to yield 1.0 g of 1-(2-amino-3-methylphenyl)-2-phenylethanone as a gray solid. MS (ESI) m/z 226;

Step 2: A solution of sodium nitrite (0.20 g, 2.8 mmol) in water (0.5 mL) was added dropwise, to a solution of 1-(2-amino-3-methylphenyl)-2-phenylethanone (0.42 g, 1.9 mmol) in acetic acid (9 mL) and sulfuric acid (1.5 mL). After the solution was stirred for 20 min at 80 °C, the solution was poured into iced water. After the pH was adjusted to 6 with 2 N sodium hydroxide. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organics was dried over $MgSO_4$ and concentrated. The material

was purified via column chromatography using 5 ~50% ethyl acetate in hexane as the eluent to yield 0.10 g of 8-methyl-3-phenylcinnolin-4-ol as a gum. MS (ESI) m/z 237; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 237.102;

Step 3: 2 Drops of DMF was added to a suspension of 8-methyl-3-phenylcinnolin-4-ol (60 mg) in $SOCl_2$ (10 mL) and the reaction was refluxed for 0.5 hours. The reaction was concentrated, dilute with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to give crude 4-chloro-8-methyl-3-phenylcinnoline which was used for the next reaction without further purification. MS (ESI) m/z 255, 257;

Step 4: Crude 4-chloro-8-methyl-3-phenylcinnoline was taken into DME/EtOH (5 mL/1 mL). Then 3-aminophenylboronic acid (0.078 g, 0.5 mmol) was added followed by 2 M Na_2CO_3 (0.5 mL, 1.0 mmol) and finally $Pd(PPh_3)_4$ (0.06 g, 0.05 mmol). The reaction was refluxed for 2 hours. The solvent was removed and the resulting material was purified via column chromatography using 5~50% ethyl acetate in hexane to elute out 0.03 g of 3-(8-methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)-phenylamine. MS (ESI) m/z 312 ($[M+H]^+$);

Step 5: 3-(8-Methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)-phenylamine (0.031 g, 0.1 mmol) and (4-formyl-phenyl)-acetic acid methyl ester (0.07 g, 0.4 mmol) were mixed in DMF (4 mL) and then treated with $NaBH(OAc)_3$ (0.43 g, 2.0 mmol) and acetic acid (0.4 mL).

After stirring at 40 °C for 4 hours the mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic residue was purified by silica gel chromatography using 5-50% EtOAc/hexanes as eluent to provide (4-{[3-(8-methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-acetic acid methyl ester as a gum which was used for the next reaction. MS (EI) m/z 474;

Step 6: To a stirred solution of (4-{[3-(8-methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-acetic acid methyl ester in THF/methanol/water (2:1:1, 10 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (0.1 g). The reaction was stirred at 40 °C for 1 hour. The reaction mixture was made acidic (pH 6) with glacial acetic acid, and the solid was collected and dried over P_2O_5 to give the title compound as an orange solid (0.02 g, 43% for Step 5 and Step 6). MS (ESI) m/z 460; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 460.2012.

Example 7**3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine**

Step 1: 1-(2-Amino-3-chlorophenyl)-2-phenylethanone was prepared from 2-chlorophenylaniline and benzyl cyanide according to the procedure of Step 1 Example 6.

MS m/z 246 $[M+H]^+$;

Step 2: 8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-ol was prepared from 1-(2-amino-3-chlorophenyl)-2-phenylethanone according to the procedure of Step 2 Example 6. MS m/z 257, 259 $[M+H]^+$;

Step 3: A solution of 8-chloro-3-phenylcinnolin-4-ol (2.40 g, 9.3 mol) and $POBr_3$ (10.0 g, 35 mmol) in DMF (100 mL) was heated to 50 °C for 2 hours. The reaction was poured into ice-water, adjusted to pH to ~10 by diluted ammonium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The combined organics were concentrated to yield 4-bromo-8-chloro-3-phenyl-cinnoline (1.40 g) as a pale yellow solid. MS m/z 321, 323 $[M+H]^+$;

Step 4: The title compound was prepared from 4-bromo-8-chloro-3-phenyl-cinnoline according to the procedure of Step 4 Example 6 as a pale yellow solid. MS m/z 332, 334.

Example 8**(4-([3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamino]-methyl)-phenyl)-acetic acid methyl ester**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine according to the procedure of Step 5 Example 6. MS m/z 494, 496.

Example 9**[4-([3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino)methyl]phenyl]acetic acid**

The title compound was prepared from (4-([3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamino]-methyl)-phenyl)-acetic acid methyl ester according to the procedure of Step 6 Example 6 as a yellow solid. MS (ES) m/z 477.9; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 480.1462.

Example 10***N*-[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]-*N'*-phenylurea**

Phenyl isocyanate (0.075g, 0.63 mmol) was added to a stirred solution of 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine (0.025 g, 0.076 mmol) in 5 mL of ACN at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 hours and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography using 5-50% EtOAc/hexanes as eluent to provide 0.025g of the title compound as a gray solid. HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 451.1310.

Example 11**3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenol**

The title compound was prepared from 4-bromo-8-chloro-3-phenyl-cinnoline according to the procedure of Step 4 Example 6 as a pale yellow solid. MS (ES) m/z 330.9; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 333.0805.

Example 12**(4-([3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl)phenyl)acetic acid**

A mixture of 3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenol (0.05 g, 0.15 mmol), 4-bromomethylphenyl acetic acid (0.10 g, 0.44 mmol), sodium carbonate (0.50 g, 4.7 mmol), and potassium iodine (0.50 g, 3.0 mmol) in DMF (5 mL)/water (1 mL) was heated to 40 ° C for 2 hours. The mixture was then poured into water, acidified with acetic acid and extracted with ethyl acetate. The organic residue was purified by semi-preparative HPLC (Column: Phenomenex C18 Luna 21.6 mm x 60 mm, 5 μ M; Solvent A: Water (0.1% TFA buffer); Solvent B: Acetonitrile (0.1 % TFA buffer); Solvent Gradient: Time 0: 0% B; 10 min: 100% B; Hold 100% B 5 min. Flow Rate: 22.5 mL/min). The product was collected based on UV absorption and concentrated to give the title compound as a colored solid. MS (ESI) m/z 481; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 481.1329.

Example 13**3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenol**

Step 1: 8-Chloro-3-methylcinnolin-4-ol was prepared from 2-chloroaniline and propionitrile according to the procedures of Step 1 Example 6 and Step 2 Example 6.

MS (ES) m/z 195.0;

Step 2: 4-Bromo-8-chloro-3-methylcinnoline was prepared from 8-chloro-3-methylcinnolin-4-ol according the procedure of step 3 Example 7. MS (ES) m/z 256.8;

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 256.9467;

Step 3: The title compound was prepared from 4-bromo-8-chloro-3-methylcinnoline according to the procedure of Step 4 Example 6. MS (ES) m/z 268.9;

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 271.0631.

Example 14

Methyl (4-([3-(8-chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetate

A mixture of 3-(8-chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenol (0.21 g, 0.78 mmol), 4-bromomethylphenyl acetic acid methyl ester (0.42 g, 1.64 mmol), and cesium carbonate (1.70 g, 5.2 mmol) in acetone (15 mL) was refluxed for 2 hours. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic residue was purified by silica gel chromatography using 5-50% EtOAc/hexanes as eluent to provide the title compound (0.28 g) as a gum. MS (ESI) m/z 433; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 433.1335.

Example 15

(4-([3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetic acid

The title compound was prepared from methyl (4-([3-(8-chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetate according to the procedure of Step 6 Example 6. MS (ESI) m/z 419.

Example 16

[4-([3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenyl]thio)methyl}phenyl]acetic acid

Step 1: 3-(4-Carboxymethyl-benzylsulfanyl)-phenylboronic acid was prepared from 3-mercaptophenylboronic acid and 4-bromomethylphenyl acetic acid according to the procedure of Example 12;

Step 2: The title compound was prepared from 3-(4-carboxymethyl-

benzylsulfanyl)-phenylboronic acid and 4-bromo-8-chloro-3-methylcinnoline according to the procedure of Step 4 Example 6. MS (ESI) m/z 435; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 435.0924.

Example 17

2-(4-([3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl)phenyl)-2-methylpropanoic acid

NaH (0.12 g, 60% in dispersion in mineral oil, 3 mmol) was added in 3 portions to a stirred solution of methyl (4-([3-(8-chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl)phenyl)acetate (0.25 g, 0.58 mmol) at room temperature. The mixture was heated to reflux and iodomethane (1.5 mL, 24 mmol) was added in 3 portions. After 14 hours the reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The hydrolysis of crude ester followed by semi-preparative HPLC purifications gave the title compound as a pale yellow solid. MS (ESI) m/z 447.

Example 18

8-Chloro-4-{3-[(2,5-dimethylbenzyl)oxy]phenyl}-3-methylcinnoline

The title compound was prepared from 2,5-dimethylbenzyl bromide according the procedure of Example 14. MS (ES) m/z 389.1; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 389.1411.

Example 19

[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2,3-dimethylbenzyl)amine

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2,3-dimethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 450.2.

Example 20

[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2,5-dimethylbenzyl)amine

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2,5-dimethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 450.2.

Example 21**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](1-naphthylmethyl)amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and naphthalene-1-carbaldehyde according to the procedure of Step 5

Example 6. MS (ES) m/z 473.

Example 22**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](3,4-dichlorobenzyl)amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 3,4-chlorobenzaldehyde according to the procedure of Step 5

Example 6. MS (ES) m/z 490.

Example 23**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ESI) m/z 506.

Example 24**[3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2-chloro-3-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ESI) m/z 522.

Example 25**Methyl 2-[4-({[3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]-2-methylpropanoate**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2-(4-formyl-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester according

to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 522.2.

Example 26

2-[4-({[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid

The title compound was prepared from methyl 2-[4-({[3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]-2-methylpropanoate according to the procedure of Step 6 Example 6. MS (ES) m/z 506.2.

Example 27

4-{3-[(2-Bromo-5-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-8-chloro-3-phenylcinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6.

MS (ES) m/z 531.1.

Example 28

8-Chloro-4-{3-[(5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl)oxy]phenyl}-3-phenylcinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 5-chloro-2-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 525.1.

Example 29

8-Chloro-4-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-3-phenylcinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 3,4-dichlorobenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 491.1.

Example 30

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 5-fluoro-3-trifluoromethylbenzaldehyde according to the

procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 522.1.

Example 31

[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]amine

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 1-methyl-1*H*-indole-2-carbaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 474.9.

Example 32

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine

The title compound was prepared from 2-chlorophenylamine and hydrocinnamitrile according to the procedure of Example 7. MS (ESI) m/z 346.

Example 33

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 2-chloro-3-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ESI) m/z 538.

Example 34

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](2,3-dimethylbenzyl)amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 2,3-dimethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ESI) m/z 464.

Example 35

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 5-chloro-2-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ESI) m/z 538.

Example 36**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2-naphthylmethyl)amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and naphthalene-2-carbaldehyde according to the procedure of Step 5

Example 6. MS (ES) m/z 471.9.

Example 37**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 5-chloro-2-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 523.9.

Example 38**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2-fluoro-5-trifluoromethylbenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 507.9.

Example 39***N*-(5-Bromo-2-fluorobenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 5-bromo-2-fluorobenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 517.9.

Example 40***N*-(5-Bromo-2-methoxybenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 5-bromo-2-methoxybenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 529.9.

Example 41

[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2-fluoro-3-trifluorobenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 507.9.

Example 42

N-[2,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 558.0.

Example 43

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](1-naphthylmethyl)amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and naphthalene-1-carbaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 486.1.

Example 44

N-(2-Bromo-5-methoxybenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 530.0.

Example 45

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 1-methyl-1H-indole-2-carbaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 489.1.

Example 46

[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1H-indol-7-yl)methyl]amine

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 1-methyl-1H-indole-7-carbaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 474.9.

Example 47

[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](3,4-dichlorobenzyl)amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 3,4-dichlorobenzaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 504.6.

Example 48

[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(3-methyl-1-benzothien-2-yl)methyl]amine

The title compound was prepared from [3-(3-benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine and 3-methyl-benzo[b]thiophene-2-carbaldehyde according to the procedure of Step 5 Example 6. MS (ES) m/z 492.2.

Example 49

8-Chloro-4-(3-{[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)benzyl]oxy}phenyl)-3-phenylcinnoline

Step 1: 3-[3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenoxy-methyl]-benzoic acid methyl ester was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester according to the procedure of Example 14. MS (ES) m/z 480.8;

Step 2: A solution of trimethylaluminum (2 M solution in dichloromethane, 0.5 M) was added to a solution of morpholine (0.1 g) in 5 mL of toluene at room temperature. After 30 minutes 3-[3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenoxy-methyl]-benzoic acid methyl ester (50 mg) in 2 mL of toluene was added and the solution was heated to 60 °C for 15 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with diluted HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by semi-preparative HPLC. MS (ES) m/z 536.2.

Example 49

***N*-(1-Benzothien-2-ylmethyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and benzo[b]thiophene-2-carbaldehyde according the procedure of Example 5 Step 5. MS (ES) *m/z* 478.1.

Example 50***N*-(1-Benzothien-3-ylmethyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and benzo[b]thiophene-3-carbaldehyde according the procedure of Example 5 Step 5.

MS (ES) *m/z* 478.0;

Example 51**[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]{[4-(trifluoromethyl)-1-benzothien-2-yl]methyl}amine**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 4-trifluoromethyl-benzo[b]thiophene-2-carbaldehyde according the procedure of Example 5 Step 5. MS (ESI) *m/z* 546.

Example 52**3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenol**

The title compound was prepared from 2-chloroaniline and hydrocinnamotrile according the procedure of Example 13. MS (ES) *m/z* 347.

Example 53**3-Benzyl-4-[3-(benzyloxy)phenyl]-8-chlorocinnoline**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and benzyl bromide according the procedure of Example 14. MS (ES) *m/z* 436.8.

Example 54**3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline**

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and 5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl bromide according the procedure of Example 14.

MS (ES) m/z 539.0.

Example 55

3-Benzyl-8-chloro-4-{3-[(1-methyl-1H-indol-7-yl)methoxy]phenyl}cinnoline

A mixture of 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol (0.045 g, 0.13 mmol), polymer supported PPh_3 (0.3g, ~ 1mmol) in methylenechloride (5 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. (1-Methyl-1H-indol-7-yl)-methanol (0.045 g, 0.28 mmol) and DIAD (0.045g, 0.23mmol) in 1 mL of methylenechloride was added drop wise. After 1hr, the reaction was filtered, concentrated and purified by semi-preparative HPLC to give a pale yellowish solid (0.025g). MS (ESI) m/z 490.

Example 56

3-Benzyl-8-chloro-4-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]phenyl}cinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and (2-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-methanol according the procedure of Example 55. MS (ES) m/z 538.7.

Example 57

3-Benzyl-8-chloro-4-{3-[[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]phenyl}cinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and (2-fluoro-3-(trifluoromethyl-phenyl)-methanol according the procedure of Example 55. MS (ES) m/z 522.8.

Example 58

3-Benzyl-8-chloro-4-{3-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenyl}cinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and 2-chlorobenzyl bromide according the procedure of Example 14. MS (ES) m/z 470.8.

Example 59

3-Benzyl-8-chloro-4-{3-[[3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]phenyl}cinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and

3-trifluoromethylbenzyl bromide according the procedure of Example 14. MS (ES) m/z 504.8.

Example 60

3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline

The title compound was prepared from 3-(8-chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenol and 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl bromide according the procedure of Example 14. MS (ES) m/z 523.0.

Example 61

***N*-[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]-*N*-[(1-methyl-1*H*-indol-7-yl)methyl]amine**

The title compound was prepared from 3-(3-benzyl-8-chloro-cinnolin-4-yl)-phenylamine and 1-methyl-1*H*-indole-7-carbaldehyde according the procedure of Example 5 Step 5. MS (ESI) m/z 489.

Example 62

3-(3-Benzyl-8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol

Step 1: To a cooled (0°C) solution of 2-fluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-trifluoromethyl-benzamide (5.0g, 20 mmol) in THF (50ml) was added phenethyl magnesium chloride (50ml of 1.0M in THF) and the reaction was warmed to r.t. After 2hr, the reaction was poured into 2N HCl and extracted with ether. The organic layer was dried (MgSO₄), and concentrated and the product was purified by column chromatography (eluent 5% EtOAc/Hexane) to give 1-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-phenyl-propan-1-one as a clear oil (4.8g). MS (ES) m/z 297.0.

Step 2: A solution of 1-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-phenyl-propan-1-one (4.8g, 16.2 mmol) and ammonium hydroxide (150ml of 30% solution) in DME (50 ml) was heated to 140 °C in a steel pressure reactor. After 3 hr, the reaction was cooled to 0°C, the steel pressure reactor was opened and the reaction was partitioned between water and EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to give 1-(2-amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-phenyl-propan-1-one as a yellow oil (4.3g). MS (ES) m/z 293.9.

Step 3: To a solution of 1-(2-amino-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-phenyl-propan-1-one (4.2g, 13.8 mmol) in AcOH (70 ml) and H₂SO₄ (10ml) was added a solution of NaNO₂(1.8g in 10ml H₂O). The reaction was then heated to 70°C. After 1.5 hr, the reaction was cooled, poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to give 3-benzyl-8-trifluoromethyl-cinnolin-4-ol

As a dark solid which was triturated with 20% ether/ hexane and collected by filtration (1.7g). MS (ES) m/z 305.1.

Step 4: A solution of 3-benzyl-8-trifluoromethyl-cinnolin-4-ol (1.6g, 4.4 mmol) and POBr₃ (2.5 g, 8.7mmol) in DMF (30 ml) was heated to 75°C. After 1hr, the reaction was cooled and poured into water. The aqueous layer was extracted with EtOAc which was dried (MgSO₄) and concentrated to give a solid. The solid was triturated with MeOH and filtered to give 3-benzyl-4-bromo-8-trifluoromethyl-cinnoline (1.7g). MS (ES) m/z 366.7.

Step 5: A solution of 3-benzyl-4-bromo-8-trifluoromethyl-cinnoline (1.7g, 4.6 mmol) and 3-hydroxyphenylboronic acid (0.84g, 6.0mmol) and Pd(PPh₃)₄(300mg) and K₃PO₄(3.0g) in dioxane (50ml) was heated to reflux. After 6 hr, the reaction was cooled and poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated and the product purified by column chromatography (eluent 10% EtOAc/Hexane) to give a solid 1.3g. MS (ES) m/z 381.1.

Example 63

3-Benzyl-4-(3-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 3-fluorophenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 382.8.

Example 64

3-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 4-fluorophenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 382.9

Example 65

3-Benzyl-4-(2-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except

using 2-fluorophenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 382.8.

Example 66

3-Benzyl-8-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 4-trifluoromethylphenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 432.9.

Example 67

3-Benzyl-4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 416.8.

Example 68

3-Benzyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 3-trifluoromethylphenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 432.9.

Example 69

3-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 3-methoxyphenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 394.8.

Example 70

3-Benzyl-4-(3-chlorophenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 3-chlorophenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 398.8.

Example 71

3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 4-methoxyphenylboronic acid as the coupling reagent. MS (ES) m/z 394.9.

Example 72

3-(8-Trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol

The title compound was made in the same manner as Example 62 Step 5 except using 3-hydroxyphenylboronic acid as the coupling reagent and 4-chloro-8-trifluoromethyl-cinnoline as the chloride. MS (ES) m/z 291.0.

Example 73**3-Benzyl-4-(3-{[5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made by the method shown in scheme 6. A solution of 3-(3-benzyl-8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol (190mg, 0.5mmol), 5-chloro-2-trifluorobenzyl bromide (270mg, 1 mmol) and K₂CO₃ (350mg) in acetone (10 ml) was heated to reflux. After 4 hr, the reaction was cooled, filtered and concentrated. The product was purified by column chromatography (eluent 10% EtOAc/ Hexane) to give a white foam (0.12g). MS (ES) m/z 573.1.

Example 74**3-Benzyl-4-(3-{[2-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2-trifluoromethoxybenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 555.1.

Example 75**3-Benzyl-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2-trifluoromethyl-5-fluorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 557.2.

Example 76**3-Benzyl-4-{3-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2,5-dichlorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 539.0.

Example 77**3-Benzyl-4-{3-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2,6-dichlorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 539.0.

Example 78**3-Benzyl-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 3-trifluoromethyl-2-fluorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 557.0.

Example 79**3-Benzyl-4-(3-{[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 3-trifluoromethyl-2-chlorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 573.1.

Example 80**3-Benzyl-4-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 3,4-dichlorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 539.0.

Example 81**3-Benzyl-4-{3-[(2-chloro-5-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2-chloro-5-fluorobenzyl bromide as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 523.1.

Example 82**3-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)benzoic acid**

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester as the alkylating reagent followed by NaOH

hydrolysis. MS (ES) m/z 514.8.

Example 83

4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)benzoic acid

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 4-bromomethyl-benzoic acid methyl ester as the alkylating reagent followed by NaOH hydrolysis. MS (ES) m/z 514.8.

Example 84

4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-3-chlorobenzoic acid

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 4-bromomethyl-3-chlorobenzoic acid methyl ester as the alkylating reagent followed by NaOH hydrolysis. MS (ES) m/z 548.8.

Example 85

4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-2-methoxybenzoic acid

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 4-bromomethyl-2-methoxybenzoic acid methyl ester as the alkylating reagent followed by NaOH hydrolysis. MS (ES) m/z 544.8.

Example 86

4-(3-{[5-Fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2-trifluoromethyl-5-fluorobenzyl bromide as the alkylating reagent and 3-(8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol. MS (ES) m/z 467.1.

Example 87

4-(3-{[5-Chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2-trifluoromethyl-5-chlorobenzyl bromide as the alkylating reagent and 3-(8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol. MS (ES) m/z 482.9.

Example 88

4-(3-{[2-(Trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline

The title compound was made in the same manner as example 73 except using 2-trifluoromethoxybenzyl bromide as the alkylating reagent and 3-(8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol. MS (ES) m/z 465.0.

Example 89

3-Benzyl-4-{3-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)methoxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline

The title compound was made by the method shown in scheme 6. To a solution of 3-(3-benzyl-8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol (190mg, 0.5 mmol), (1-methyl-1H-indol-2-yl)-methanol (120 mg, 0.75mmol), PPh₃ (262 mg, 1.0mmol) in ether (10ml) was added DIAD(202mg, 1.0mmol) dropwise. After 3hr, the reaction was concentrated and purified by column chromatography (eluent 10% EtOAc/ Hexane) to give a white foam (0.12g). MS (ES) m/z 524.1.

Example 90

4-(3-{[2-(Trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline

The title compound was made in the same manner as example 89 except using (5-fluoro-1-methyl-1H-indol-2-yl)-methanol. MS (ES) m/z 542.2.

Example 91

7-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

The title compound was made in the same manner as example 89 except using 7-hydroxymethyl-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester followed by NaOH hydrolysis. MS (ES) m/z 568.2.

Example 92**[2,5-Dimethyl-4-({3-[8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino)phenyl]acetic acid**

The title compound was made in by stirring 3-(8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-benzaldehyde (0.15g, 0.5mmol), (4-amino-2,5-dimethyl-phenyl)-acetic acid (0.15g, 0.8mmol) and NaHB(OAc)₃(0.5g) in DMF/AcOH at r.t. After 24hr, the reaction was poured in water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated and the product was purified by HPLC to give a yellow solid (80mg). MS (ESI) m/z 464.

Example 93**[5-({3-[8-(Trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino)-1-naphthyl]acetic acid**

The title compound was made in the same manner as example 92 except using (5-amino-naphthalen-1-yl)-acetic acid as the amine. MS (ES) m/z 488.0.

Example 94**3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 14 from 3-(3-benzyl-8-chloro-cinnolin-4-yl)-phenol and 2-bromomethyl-1-chloro-4-trifluoromethyl-benzene. MS (ES) m/z 521.0.

Example 95**3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chloro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline**

The title compound was made in the same manner as example 14 from 3-(3-benzyl-8-chloro-cinnolin-4-yl)-phenol and 1-bromomethyl-2-trifluoromethoxy-benzene. MS (ES) m/z 539.0.

Example 96**3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzaldehyde**

The title compound was made in the same manner as example 13 from 3-benzyl-4-bromo-8-trifluoromethyl-cinnoline and 3-formyl-phenyl boronic acid. MS (ES) m/z 393.2.

Example 97

[4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino)-2,3-dimethylphenyl]acetic acid

The title compound was made in the same manner as example 92 by reductive amination between 3-[3-benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzaldehyde and (4-amino-2,5-dimethyl-phenyl)-acetic acid. MS (ES) m/z 555.8.

Example 98

3-Benzyl-4-{3-[(1-methyl-1H-indol-7-yl)methoxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline

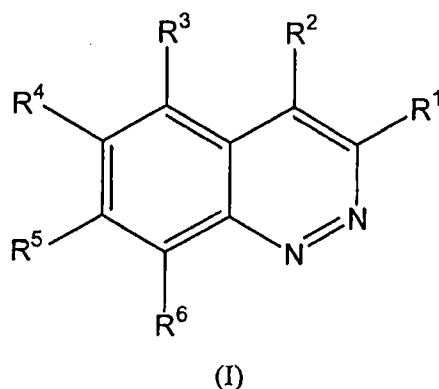
The title compound was made in the same manner as example 73 except using 7-bromomethyl-1-methyl-1H-indole as the alkylating reagent. MS (ES) m/z 524.1.

A number of embodiments of the invention have been described. Nevertheless, it will be understood that various modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, other embodiments are in the

5 claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having formula (I):



wherein:

5

R^1 is:

- (i) hydrogen; or
- (ii) C_1 - C_{20} alkyl or C_1 - C_{20} haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a ; or
- (iii) C_6 - C_{18} aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b ; or
- 10 (iv) C_7 - C_{20} aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or
- (v) C_2 - C_{20} alkenyl or C_2 - C_{20} alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d ;
- 15 (vi) C_3 - C_{20} cycloalkyl or C_3 - C_{20} halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e ; or
- (vii) C_3 - C_{20} cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f ; or
- 20 (viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; or $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

R^2 is:

- (i) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or
- (ii) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- 5 (iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f;
- 10 each of R³, R⁴, R⁵, and R⁶ is, independently:
- (i) hydrogen, halo; NR^gR^h; nitro; azido, hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with
- 15 from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ cycloalkoxy or C₃-C₂₀ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f;
- 20 mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ thiohalocycloalkoxy, each of
- 25 which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ, -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k;
- 30 -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

- (iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with
from 1-10 R^e; or
- (iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or
heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with
5 from 1-10 R^f; or
- (v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted
with from 1-10 R^d; or
- (vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is
optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- 10 (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 R^b;

R^a at each occurrence is, independently NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo;
thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy
15 including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀
aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ cycloalkoxy; C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀
cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy
including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy; C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈
20 thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally
substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-
20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆
thiocycloalkoxy; C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy;
thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20
25 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ, -
C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -
NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -
P(O)(OR^g)(OR^h);

30 R^b at each occurrence is, independently:

- (i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy,
each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or
heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from

- 1-10 R^o or R^v; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy or C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e; or
- (iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or
- (v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or
- (vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; or
- (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'};

30

R^{b'} at each occurrence is, independently, halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ haloalkyl, C₂-C₂₀ alkenyl; C₂-C₂₀ alkynyl; C₃-C₂₀ cycloalkyl; C₃-C₂₀ halocycloalkyl; C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms;

heterocycloalkenyl including 3-20 atoms; C₇-C₂₀ aralkyl; heteroaralkyl including 6-20 atoms; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy or C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);

R^c at each occurrence is, independently:

(i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy or C₁-C₂₀ haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c or R^{c'}; C₃-C₁₆ cycloalkoxy or C₃-C₁₆ halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy, heterocyclyloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy or C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylenedioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ;

-SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h); or

(ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

5 (iii) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, optionally substituted with from 1-10 R^e; or

(iv) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or

10 (v) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or

(vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c or R^{c'}; or

(vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

R^d at each occurrence is, independently, halo, NR^gR^h; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; =NR^m; C₁-C₂₀ alkoxy; C₁-C₂₀ haloalkoxy; C₆-C₁₈ aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ cycloalkoxy; C₃-C₁₆ halocycloalkoxy; C₃-C₂₀ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; C₁-C₂₀ thioalkoxy; C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy; C₆-C₁₈ thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; C₇-C₂₀ thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; C₃-C₁₆ thiocycloalkoxy; C₃-C₁₆ thiohalocycloalkoxy; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy; 20 thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; C₁-C₃ alkylendioxy; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);;

30

R^{c'} is oxo; thioxo; =NR^m; or R^{b'};

R^c at each occurrence is, independently:

- (i) $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{n}}$; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; $=\text{NR}^{\text{m}}$; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalkoxy; $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 atoms; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 atoms; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ cycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ halocycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ thioalkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ thiohaloalkoxy; $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ thiocycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ thiohalocycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylendioxy; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{i}}$; $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{i}}$; $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; $-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{\text{k}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{NR}^{\text{m}})\text{R}^{\text{i}}$; or $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{g}})(\text{OR}^{\text{h}})$; or
- (ii) $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alkenyl or $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{d} ; or
- (iii) $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b} ;

R^{f} at each occurrence is, independently:

- (i) halo, $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; nitro; azido; hydroxy; oxo; thioxo; $=\text{NR}^{\text{m}}$; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalkoxy; $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryloxy; heteroaryloxy including 5-16 atoms; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkoxy; heteroaralkoxy including 6-20 atoms; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ cycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ halocycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ cycloalkenyloxy; heterocyclyloxy including 3-20 atoms; heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; mercapto; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ thioalkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ thiohaloalkoxy; $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ thioaryloxy; thioheteroaryloxy including 5-16 atoms; $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ thioaralkoxy; thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ thiocycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ thiohalocycloalkoxy; $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ thiocycloalkenyloxy; thioheterocyclyloxy including 3-20 atoms; thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms; cyano; formyl; $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylendioxy; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{i}}$; $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{i}}$; $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; $-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{\text{k}}$; $-\text{NR}^{\text{j}}\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{\text{i}}$; $-\text{C}(\text{NR}^{\text{m}})\text{R}^{\text{i}}$; or $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{g}})(\text{OR}^{\text{h}})$; or
- (ii) $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alkenyl or $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{a} ; or

(iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

each of R^g, R^h, Rⁱ, and R^j, at each occurrence is, independently:

- 5 (i) hydrogen; or
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a;
- (iii) C₂-C₂₀ alkenyl or C₂-C₂₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^d; or
- 10 (iv) C₃-C₂₀ cycloalkyl or C₃-C₂₀ halocycloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^e; or
- (v) C₃-C₂₀ cycloalkenyl, heterocyclyl including 3-16 atoms, or heterocycloalkenyl including 3-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; or
- 15 (vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b;

20 R^k is Rⁱ, ORⁱ, or NR^gR^h;

R^m is hydrogen; C₁-C₁₂ alkyl or C₁-C₁₂ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a; C₂-C₂₀ alkenyl; C₂-C₂₀ alkynyl; C₇-C₂₀ aralkyl; heteroaralkyl including 6-20 atoms; C₃-C₂₀ cycloalkyl; C₃-C₂₀ cycloalkenyl;

25 heterocyclyl including 3-20 atoms; heterocycloalkenyl including 3-20 atoms; C₆-C₁₈ aryl; heteroaryl including 5-16 atoms; NR^gR^h, or ORⁱ; and

n is 0, 1 or 2; or a salt thereof.

30 2. The compound of claim 1, wherein R^l is:

(ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or

(iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b; or

(iv) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or

5 (viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h).

3. The compound of claim 1, wherein R¹ is:

10 (ii) C₁-C₂₀ alkyl optionally substituted with from 1-10 R^a; or

(iii) C₆-C₁₈ aryl optionally substituted with from 1-10 R^b; or

(iv) C₇-C₂₀ aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c; or

(viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h).

4. The compound of claim 1, wherein R¹ is C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with from 1-5 R^a.

20 5. The compound of claim 1, wherein R¹ is CH₃.

6. The compound of claim 1, wherein R¹ is C₆-C₁₀ aryl, optionally substituted with from 1-5 R^b.

25 7. The compound of claim 1, wherein R¹ is phenyl, optionally substituted with from 1-5 R^b.

8. The compound of claim 1, wherein R¹ is phenyl.

30 9. The compound of claim 1, wherein R¹ is C₇-C₁₂ aralkyl optionally substituted with from 1-5 R^c.

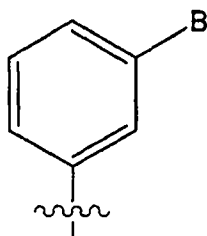
10. The compound of claim 1, wherein R¹ is benzyl.

11. The compound of claim 1, wherein R^1 is hydrogen.
12. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein R^2 is:
- 5 (i) C_6-C_{18} aryl optionally substituted with from 1-10 R^b ; or
- (ii) C_7-C_{20} aralkyl optionally substituted with from 1-10 R^c ; or
- (iii) C_3-C_{20} cycloalkyl or C_3-C_{20} halocycloalkyl, optionally substituted with
- from 1-10 R^c ; or
- (iv) C_3-C_{20} cycloalkenyl optionally substituted with from 1-10 R^f .
- 10 13. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein R^2 is C_6-C_{18} aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b .
- 15 14. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein R^2 is C_6-C_{18} aryl optionally substituted with from 1-10 R^b .
15. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein R^2 is C_6-C_{10} aryl, optionally substituted with from 1-5 R^b .
- 20 16. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein R^2 is phenyl optionally substituted with from 1-3 R^b .
17. The compound of any one of claims 12 to 16, wherein R^b at each
- 25 occurrence is, independently:
- (i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hydroxy; C_1-C_{20} alkoxy or C_1-C_{20} haloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a ; C_6-C_{18} aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $R^{b'}$; C_7-C_{20} aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally
- 30 substituted with from 1-10 R^c ; C_3-C_{16} cycloalkoxy or C_3-C_{16} halocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; C_3-C_{20} cycloalkenyloxy, heterocycloxy including 3-20 atoms, or heterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f ; mercapto; C_1-C_{20} thioalkoxy

- or C₁-C₂₀ thiohaloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkoxy or C₃-C₂₀ thiohalocycloalkoxy, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; C₃-C₂₀ thiocycloalkenyloxy, thioheterocycloxy including 3-20 atoms, or thioheterocycloalkenyloxy including 3-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^f; cyano; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NRⁱS(O)_nRⁱ; -C(NR^m)Rⁱ; or -P(O)(OR^g)(OR^h);
- (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (vi) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (vii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}.

18. The compound of any one of claims 1 to 12, wherein R² is phenyl.

19. The compound of any one of claims 1 to 12, wherein R² is:



wherein B is:

- (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hydroxy; C₁-C₂₀ alkoxy optionally substituted with from 1-10 R^a; C₆-C₁₈ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is substituted with from 1-10 R^c; C₆-C₁₈ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with

from 1-10 R^{b'}; C₇-C₂₀ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c; cyano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; or -S(O)_nR^k; or

- 5 (ii) C₁-C₂₀ alkyl or C₁-C₂₀ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^a; or
- (iii) C₆-C₁₈ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^{b'}; or
- (iv) C₇-C₂₀ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is
- 10 optionally substituted with from 1-10 R^c; or
- (v) hydrogen.

20. The compound of claim 19, wherein B is hydroxy.

15 21. The compound of claim 19, wherein B is NH₂.

22. The compound of claim 19, wherein B is halo.

23. The compound of claim 19, wherein B is C₁-C₆ alkoxy.

20

24. The compound of claim 19, wherein B is C₁-C₄ haloalkyl.

25. The compound of claim 19, wherein B is -C(O)Rⁱ.

25 26. The compound of claim 19, wherein B is C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with 1 R^a.

27. The compound of claim 26, wherein R^a is NR^gR^h.

30 28. The compound of claim 19, wherein B is -NR^jC(O)NR^gR^h.

29. The compound of claim 19, wherein B is:

(i-B) NR^gR^h , wherein one of R^g and R^h is hydrogen, and the other is $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^b ; or

5 (ii-B) $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryloxy or heteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; or $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or

(iii-B) $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ thioaryloxy or thioheteroaryloxy including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; or $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ thioaralkoxy or
10 thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or

(vi-B) $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl or heteroaryl including 5-16 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 $\text{R}^{b'}$; or $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c .

15

30. The compound of claim 19, wherein B is:

(i-B') NR^gR^h , wherein one of R^g and R^h is hydrogen, and the other is $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ;

20 (ii-B') $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkoxy or heteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or

(iii-B') $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ thioaralkoxy or thioheteroaralkoxy including 6-20 atoms, each of which is optionally substituted with from 1-10 R^c ; or

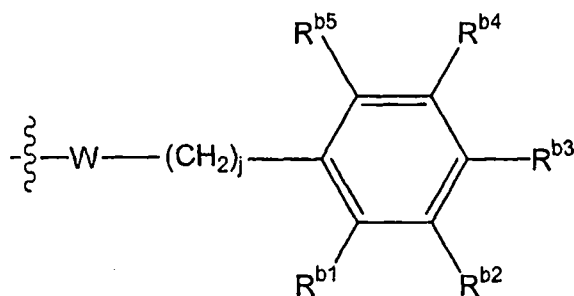
(iv-B') $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl or heteroaralkyl including 6-20 atoms, each of which is
25 optionally substituted with from 1-10 R^c .

31. The compound of claim 29 or claim 30, wherein R^b , $\text{R}^{b'}$ and R^c at each occurrence are each, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is
30 optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

32. The compound of claim 31, wherein R^a is $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ or $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

33. The compound of claim 19, wherein B is:

5



15

wherein:

W is NR^j , O, S, or is absent;

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

20 each of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} is, independently, hydrogen, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

34. The compound of claim 33, wherein W is NR^j , O, or S.

25

35. The compound of claim 33, wherein R^j is hydrogen.

36. The compound of any one of claims 33 to 35, wherein j is 1.

30 37. The compound of any one of claims 33 to 36, wherein one of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} is, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; and the other four are hydrogen.

35 38. The compound of claim 37, wherein R^{b3} is $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl substituted with 1 R^a .

39. The compound of claim 38, wherein R^{b3} is $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, or $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

40. The compound of any one of claims 33 to 37, wherein R^{b1} is $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkoxy.

41. The compound of any one of claims 33 to 36, wherein two of R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , or R^{b5} are each, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; and the other three are hydrogen.

42. The compound of claim 41, wherein R^{b1} and R^{b4} are each, independently, halo; NO_2 ; hydroxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkoxy; cyano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ haloalkyl, each of which is optionally substituted with from 1-5 R^a ; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; and each of R^{b2} , R^{b3} , and R^{b5} is hydrogen.

43. The compound of claim 42, wherein R^{b1} and R^{b4} are each, independently, halo; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl; or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy.

44. The compound of claim 41, wherein R^{b1} and R^{b2} are each, independently, halo; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; or $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl, and each of R^{b3} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

45. The compound of claim 41, wherein R^{b2} and R^{b3} are, independently, halo; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; or $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; and each of R^{b1} , R^{b4} , and R^{b5} is hydrogen.

46. The compound of any one of claims 1 to 45, wherein each of R^3 , R^4 and R^5 is, independently, hydrogen or halo.

47. The compound of any one of claims 1 to 45, wherein each of R^3 , R^4 and R^5 is hydrogen.

48. The compound of any one of claims 1 to 47, wherein R^6 is $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl.

49. The compound of claim 48, wherein R⁶ is CH₃.
50. The compound of any one of claims 1 to 47, wherein R⁶ is C₁-C₁₀
5 haloalkyl.
51. The compound of claim 50, wherein R⁶ is CF₃.
52. The compound of any one of claims 1 to 47, wherein R⁶ is halo.
- 10 53. The compound of claim 52, wherein R⁶ is chloro.
54. A compound according to claim 1 which is one of the following:
3-Benzyl-4-phenyl-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
15 8-Methyl-3,4-diphenylcinnoline;
3,4-Diphenyl-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
8-Bromo-3,4-diphenylcinnoline;
8-Chloro-3,4-diphenylcinnoline;
[4-({[3-(8-Methyl-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]acetic acid
20 3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamine;
(4-{[3-(8-Chloro-3-phenyl-cinnolin-4-yl)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-acetic acid
methyl ester;
[4-({[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]amino}methyl)phenyl]acetic acid;
N-[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]-*N'*-phenylurea;
25 3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenol;
(4-{[3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetic acid;
3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenol; Methyl (4-{[3-(8-chloro-3-methylcinnolin-
4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetate;
(4-{[3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)acetic acid;
30 [4-({[3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenyl]thio}methyl)phenyl]acetic acid;
2-(4-{[3-(8-Chloro-3-methylcinnolin-4-yl)phenoxy]methyl}phenyl)-2-methylpropanoic
acid;

- 8-Chloro-4-{3-[(2,5-dimethylbenzyl)oxy]phenyl}-3-methylcinnoline;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2,3-dimethylbenzyl)amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2,5-dimethylbenzyl)amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](1-naphthylmethyl)amine;
 5 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](3,4-dichlorobenzyl)amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
 [3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
 Methyl 2-[4-({3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl}amino)methyl]phenyl]-2-methylpropanoate;
 10 2-[4-({3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl}amino)methyl]phenyl]-2-methylpropanoic acid;
 4-{3-[(2-Bromo-5-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-8-chloro-3-phenylcinnoline;
 8-Chloro-4-{3-[[5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]phenyl}-3-phenylcinnoline;
 8-Chloro-4-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-3-phenylcinnoline;
 15 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]amine;
 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]amine;
 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](2,3-dimethylbenzyl)amine;
 20 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl](2-naphthylmethyl)amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
N-(5-Bromo-2-fluorobenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline;
 25 *N*-(5-Bromo-2-methoxybenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amine;
N-[2,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline;
 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](1-naphthylmethyl)amine;
N-(2-Bromo-5-methoxybenzyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline;
 30 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(1-methyl-1*H*-indol-7-yl)methyl]amine;
 [3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl](3,4-dichlorobenzyl)amine;
 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl][(3-methyl-1-benzothien-2-

- yl)methyl]amine;
- 8-Chloro-4-(3-{[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)benzyl]oxy}phenyl)-3-phenylcinnoline;
- N*-(1-Benzothien-2-ylmethyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline;
- N*-(1-Benzothien-3-ylmethyl)-3-(8-chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)aniline;
- 5 [3-(8-Chloro-3-phenylcinnolin-4-yl)phenyl]{[4-(trifluoromethyl)-1-benzothien-2-yl]methyl}amine;
- 3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenol;
- 3-Benzyl-4-[3-(benzyloxy)phenyl]-8-chlorocinnoline;
- 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
- 10 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[1-methyl-1*H*-indol-7-yl]methoxy}phenyl)cinnoline;
- 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
- 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
- 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chlorobenzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
- 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
- 15 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
- N*-[3-(3-Benzyl-8-chlorocinnolin-4-yl)phenyl]-*N*-[(1-methyl-1*H*-indol-7-yl)methyl]amine;
- 3-(3-Benzyl-8-trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol;
- 3-Benzyl-4-(3-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 20 3-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(2-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 3-Benzyl-8-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 25 3-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(3-chlorophenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-8-trifluoromethyl-cinnoline;
- 3-(8-Trifluoromethyl-cinnolin-4-yl)-phenol;
- 3-Benzyl-4-(3-{[5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-
- 30 (trifluoromethyl)cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(3-{[2-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
- 3-Benzyl-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-
- (trifluoromethyl)cinnoline;

- 3-Benzyl-4-{3-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 3-Benzyl-4-{3-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 3-Benzyl-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 5 3-Benzyl-4-(3-{[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 3-Benzyl-4-{3-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 3-Benzyl-4-{3-[(2-chloro-5-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 3-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)benzoic acid;
 10 4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)benzoic acid;
 4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-3-chlorobenzoic acid;
 4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-2-methoxybenzoic acid;
 15 4-(3-{[5-Fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 4-(3-{[5-Chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 4-(3-{[2-(Trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 3-Benzyl-4-{3-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)methoxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 20 7-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]phenoxy}methyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid;
 [2,5-Dimethyl-4-({3-[8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino)phenyl]acetic acid;
 [5-({3-[8-(Trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino)-1-naphthyl]acetic acid;
 25 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
 3-Benzyl-8-chloro-4-(3-{[2-chloro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)cinnoline;
 3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzaldehyde;
 [4-({3-[3-Benzyl-8-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl]benzyl}amino)-2,3-dimethylphenyl]acetic acid; or
 30 3-Benzyl-4-{3-[(1-methyl-1H-indol-7-yl)methoxy]phenyl}-8-(trifluoromethyl)cinnoline;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

55. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 54 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 56. A method of preventing or treating a Liver X receptor-mediated disease or disorder, the method comprising administering to a subject in need of such treatment a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 54 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 57. A method of preventing or treating a cardiovascular disease, the method comprising administering to a subject in need of such treatment a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 54 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 58. The method of claim 57, wherein the cardiovascular disease is acute coronary syndrome or restenosis.
59. A method of preventing or treating Alzheimer's disease, the method comprising administering to a subject in need of such treatment a compound of formula
20 (I) as claimed in any one of claims 1 to 54 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
60. A method of preventing or treating type I or type II diabetes, the method comprising administering to a subject in need of such treatment a compound of formula
25 (I) as claimed in any one of claims 1 to 54 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
61. A method of preventing or treating an inflammatory disease, the method comprising administering to a subject in need of such treatment a compound of formula
30 (I) as claimed in any one of claims 1 to 54 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(51) Clasificación⁷ de patente internacional:

C07D 237/28 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K31/502 (2006.01) A61P29/00 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2006/007224

(22) Fecha de presentación internacional: 1 Marzo 2006
(01.03.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
60/657,296 1 Marzo 2005 (01.03.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US):
WYETH [US/US]; 5 Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): HU, Baihua [CN/US]; 2502 Condor Drive, Audubon, Pennsylvania 19403 (US). WROBEL, Jay, E. [US/US]; 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). COLLINI, Michael, David [US/US]; 251 Davis Avenue, Clifton Heights, Pennsylvania 19018 (US). UNWALLA, Raymond, J. [US/US]; 4025 Killington Court, Eagleville, Pennsylvania 19403 (US).

(74) Apoderado: NABINGER, Robert, C. et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440 (US).

(81) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo Regla 4.17:

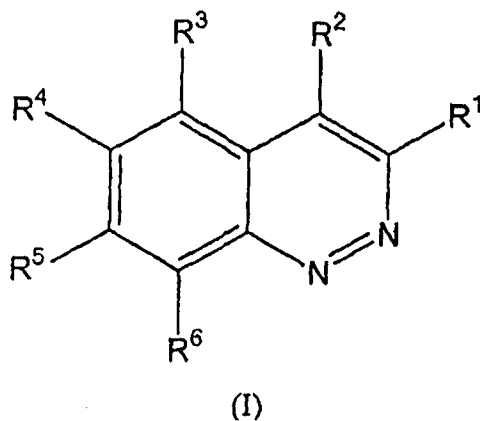
- en cuanto al derecho del solicitante para aplicar para y que le sea garantizada una patente (Regla 4.17(ii))
- en cuanto al derecho del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada

- con el reporte de búsqueda internacional
- antes de que expire el tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para volverse a publicar en caso de recibir las enmiendas

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas refiérase a las "Notas de Guía en Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada publicación regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE CINOLINA Y SU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR X DE HIGADO



(57) Resumen: Esta invención se refiere a moduladores a base de receptores X de hígado (LXRs) de la fórmula (I) en donde R2 es un anillo que contiene residuo, particularmente un residuo fenilo. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

COMPUESTOS DE CINOLINA Y SU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR
X DE HIGADO

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere generalmente a
moduladores a base de receptores X de hígado (LXRs) y a
métodos relacionados, a procedimientos para la preparación de
éstos y a composiciones farmacéuticas que contienen los
mismos.

10

Antecedentes de la invención

La aterosclerosis está entre las principales
causas de muerte en países desarrollados. Algunos de los
factores de riesgo independientes asociados con
15 aterosclerosis incluyen la presencia de niveles
relativamente altos de colesterol LDL en suero y niveles
relativamente bajos de colesterol HDL en suero en pacientes
afectados. De esta manera, algunos regímenes de terapia
anti-ateroesclerótica incluyen la administración de agentes
20 (por ejemplo, estatinas) para reducir niveles de colesterol
LDL en suero elevados.

Los agentes que incrementan los niveles de
colesterol HDL del pacientes pueden ser usados también en
regímenes terapia anti-ateroesclerótica. Se cree que el
25 colesterol HDL juega un papel importante en el transporte de

colesterol a partir de los tejidos periféricos hasta el hígado para metabolismo y excreción (se le refiere algunas veces a este proceso como "transporte de colesterol inverso"). ABCA1 es un gen transportador incluido en la
5 producción de HDL y transporte de colesterol inverso. La sobre regulación de ABCA1 por lo tanto puede dar como resultado el transporte de colesterol inverso incrementado así como inhibición de absorción de colesterol en el intestino. Además, se cree también que HDL inhibe la
10 oxidación de colesterol LDL, reduce la respuesta inflamatoria de células endoteliales, inhibe la trayectoria de coagulación y promueve la disponibilidad de óxido nítrico.

Los receptores X de hígado (LXRs), identificados originalmente en el hígado como receptores huésped, son
15 elementos de la superfamilia receptora de hormona nuclear y se cree que están implicados en la regulación del metabolismo de colesterol y lípidos. Los LXRs son factores de transcripción activados por ligandos y se unen a ADN como heterodímeros obligados con receptores X de retinoides.
20 Aunque LXR α generalmente se encuentra en tejidos tales como hígado, riñón tejido adiposo, intestino y macrófagos, LXR β despliega un patrón de distribución de tejido ubicuo. La activación de LXRs mediante oxisteroles (ligandos endógenos) en macrófagos da como resultado la expresión de varios genes
25 incluidos en metabolismo de lípidos y transporte de

colesterol inverso incluyendo los anteriormente mencionados ABCA1; ABCG1; y ApoE.

Se han llevado a cabo estudios en ratones con gen suprimido LXR α (k/o), gen suprimido LXR β y doble gen
5 suprimido para determinar el rol fisiológico de LXRs en homeostasis de lípidos y aterosclerosis. Los datos de estos estudios sugirieron que en ratones con gen suprimido doble en dieta de comida normal, se observó acumulación de colesterol incrementada en macrófagos (células espumosas) del bazo,
10 pulmón y paredes arteriales. Se cree que la acumulación de colesterol incrementada está asociada con la presencia de colesterol HDL en suero reducida y colesterol LDL incrementado, aún cuando los niveles de colesterol total en el ratón estuvieron casi normales. Aunque los ratones con
15 gen suprimido LXR α no parecieron mostrar cambios significativos en la expresión de gen hepático, ratones con gen suprimido LXR β mostraron 58% de disminución en expresión ABCA1 hepática y 208% de incremento en expresión SREBP1c sugiriendo que LXR β puede éster incluida en la regulación de
20 la expresión SREBP1c.

Los datos obtenidos de los estudios que emplearon dos modelos de ratón ateroscleróticos diferentes (gen suprimido ApoE y gen suprimido LDLR) sugirieron que agonistas
de LXR α o β pueden ser relativamente efectivos en la sobre
25 regulación de la expresión de ABCA1 en macrófagos. Por

ejemplo, inhibición de lesiones ateroscleróticas podrían ser observadas cuando ratones con gen suprimido ApoE y con gen suprimido LDLR se trataron con agonistas de LXR α o β durante 12 semanas. Los agonistas probados se observó que tuvieron efectos variables en los niveles de colesterol en suero y lipoproteínas y pareció que causaron un incremento relativamente significativo en niveles de colesterol HDL y triglicéridos en suero. Se encontró que estos datos *en vivo* son consistentes con datos *en vitro* obtenidos para los mismos agonistas en macrófagos.

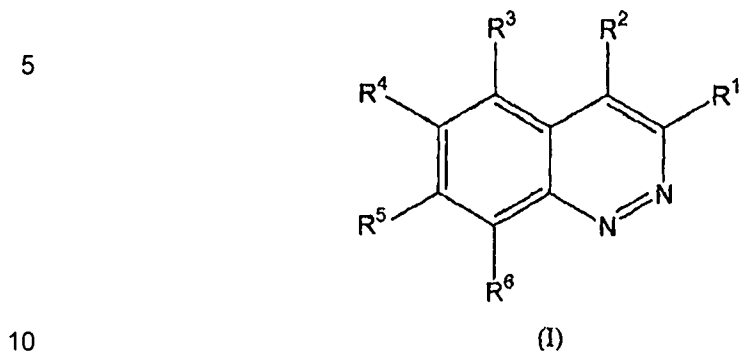
Además de los efectos en lípidos y triglicéridos descritos arriba, se cree también que la activación de LXRs da como resultado la inhibición de inflamación y la expresión de gen pro-inflamatorio. Esta hipótesis con base en datos obtenidos de los estudios que emplearon tres modelos diferentes de inflamación (sepsis inducida por LPS, dermatitis por contacto aguda de la oreja e inflamación aterosclerótica crónica de la pared arterial). Estos datos sugirieron que los moduladores de LXR pueden mediar tanto la remoción de colesterol de los macrófagos como la inhibición de la inflamación vascular.

Breve descripción de la invención

Esta invención se refiere generalmente a moduladores a base de cinolina de LXRs y a métodos y a

composiciones relacionadas.

En un aspecto, esta invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



en la cual:

R¹ puede ser:

(i) hidrógeno; o

(ii) alquilo de C₁-C₂₀ o haloalquilo de C₁-C₂₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a; o

(iii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b; o

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o

(v) alquenilo de C₂-C₂₀ o alquinilo de C₂-C₂₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d;

(vi) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

(vii) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$ $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

R^2 puede ser:

(i) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(ii) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 puede ser,

independientemente:

(i) hidrógeno, halo; NR^gR^h ; nitro; azido, hidroxio; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; heteroaralcoxi o aralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ o halocicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalqueniloxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; mercapto; tioalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o tiohaloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; tioariloxi o tiorheteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ o tiohalocicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalqueniloxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, tiorheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tiorheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; ciano; formilo; alquilendioxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; -

$\text{OC(O)NR}^g\text{R}^h$; $-\text{C(O)R}^i$, $-\text{C(O)OR}^i$; $-\text{OC(O)R}^i$; $-\text{C(O)SR}^i$; $-\text{SC(O)R}^i$; $-\text{C(S)SR}^i$; $-\text{SC(S)R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C(O)R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C(O)OR}^i$; $-\text{NR}^j\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$; $-\text{S(O)}_n\text{R}^k$; $-\text{NR}^j\text{S(O)}_n\text{R}^i$; $\text{C(NR}^m\text{)R}^i$; o $-\text{P(O)(OR}^g\text{)(OR}^h\text{)}$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ o halocicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterocicliilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

(v) alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

(vii) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

R^a cada que se presenta puede ser, independientemente NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; $=\text{NR}^m$; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$; haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$; ariloxi o heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de

los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ;
5 cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi o tiheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
10 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tiheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tiheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos;
15 tiheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.
20 R^b cada que se presenta puede ser, independientemente:

(i) halo; NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxil; alcoxi de C_1-C_{20} o haloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o
25 heteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de

- los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b o $R^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; cicloalcoxi de C_3-C_{16} o halocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o
- (ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada

uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

5 (iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

(v) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada
10 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

15 (vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$;

$R^{b'}$ cada que se presenta puede ser, independientemente, halo; NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxil; alquilo de C_1-C_{20} , haloalquilo de C_1-C_{20} , alquenilo de C_2-C_{20} ;
20 alquinilo de C_2-C_{20} ; cicloalquilo de C_3-C_{20} ; halocicloalquilo de C_3-C_{20} ; cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos; aralquilo de C_7-C_{20} ; heteroaralquilo incluyendo 6-20 átomos;
25 alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi o heteroariloxi

de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} o halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o

5 heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi o tiorheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ;

10 tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , tiorheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tiorheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

15

R^c cada que se presenta puede ser, independientemente:

(i) halo; NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tiooxo; $=NR^i$; alcoxi de C_1-C_{20} o haloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los

20 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10

25 de R^c o $R^{c'}$; cicloalcoxi de C_3-C_{16} o halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ,

- cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , heterocicliciloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ;
- 5 mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^g ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20}
- 10 incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , tioheterocicliciloxi incluyendo 3-20 átomos o
- 15 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o
- 20 (ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o
- (iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de
- 25 C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

- (iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o
- 5 (v) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o
- (vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
- 10 opcionalmente con 1 a 10 de R^e o $R^{e'}$; o
- (vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;
- R^d cada que se presenta puede ser,
- 15 independientemente, halo, NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tiooxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi de C_6-C_{18} ; heteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; aralcoxi de C_7-C_{20} ; heteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ;
- 20 heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi de C_6-C_{18} ; tiorheteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi de C_7-C_{20} ; tiorheteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos;
- 25 tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ;

tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$;
 5 $C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

R^c puede ser oxo; tioxo; $=NR^m$; o $R^{b'}$;

R^e cada que se presenta puede ser, independientemente:

- 10 (i) NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxio; oxo; tioxo; $=NR^i$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi de C_6-C_{18} ; heteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; aralcoxi de C_7-C_{20} ; heteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ;
 15 heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi de C_6-C_{18} ; tioheteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi de C_7-C_{20} ; tioheteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos;
 20 tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$;
 25 $C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; -

$S(O)_n R^k$; $-NR^j S(O)_n R^i$; $C(NR^m) R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

(ii) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

5 (iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

R^f cada que se presenta puede ser, independientemente:

10 (i) halo, $NR^g R^h$; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tiooxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi de C_6-C_{18} ; heteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; aralcoxi de C_7-C_{20} ; heteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ;
 15 heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi de C_6-C_{18} ; tiorheteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi de C_7-C_{20} ; tiorheteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos;
 20 tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tiorheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; tiorheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^g R^h$; $-OC(O)NR^g R^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^j C(O)R^i$; $-NR^j C(O)OR^i$; $-NR^j C(O)NR^g R^h$; -

00103

$S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

(ii) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

5 (iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

cada uno de R^g , R^h , R^i y R^j , cada que se presenta puede ser, independientemente:

10 (i) hidrógeno; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ;

(iii) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(iv) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

20 (v) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-16 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

5 R^k puede ser R^i , OR^i o NR^gR^h ;

R^m puede ser hidrógeno; alquilo de C_1-C_{12} o haloalquilo de C_1-C_{12} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; alquenilo de C_2-C_{20} ; alquinilo de C_2-C_{20} ; aralquilo de C_7-C_{20} ;
10 heteroaralquilo incluyendo 6-20 átomos; cicloalquilo de C_3-C_{20} ; cicloalquenilo de C_3-C_{20} ; heterociclilo incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos; arilo de C_6-C_{18} ; heteroarilo incluyendo 5-16 átomos; NR^gR^h o OR^i ; y

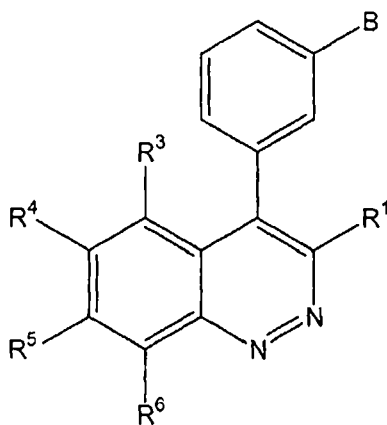
15 n puede ser 0, 1 ó 2; un compuesto de la fórmula (I) puede ser una sal o un profármaco del mismo (por ejemplo, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo).

En otro aspecto, esta invención se refiere a
20 compuestos que tienen la fórmula (V):

R¹ R²

5

10



(V)

en la cual R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser como se definieron en otra parte y B es:

- 15 (i) halo; NO₂; NR⁹R^h; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₂₀ sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a; ariloxi o heteroariloxi de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b;
- 20 heteroaralcoxi o aralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c;
- tioariloxi o tioheteroariloxi de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b;
- 25 tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; ciano; -C(O)NR⁹R^h; -C(O)Rⁱ; -

$\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$;

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$;

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(v) hidrógeno;

en donde $\text{R}^{b'}$ y R^c pueden ser como se definieron en otra parte; un compuesto de la fórmula (V) puede ser una sal o profármaco del mismo (por ejemplo, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable).

Modalidades pueden incluir una más de las siguientes características.

R^i puede ser:

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1-10 de R^a ; o

(iii) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-10 de R^c ; o

-C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ;
 5 -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ;
 -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -P(O)(OR^g)(OR^h)

Rⁱ puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ;
 10 o

(iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^b ; o

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{16}
 15 incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(viii) -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ;
 -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ;
 -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -
 20 P(O)(OR^g)(OR^h).

Rⁱ puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a
 25 10 de R^b ; o

(iv) aralkilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;
 5 $NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

R^1 puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o

10 (iii) arilo de C_6-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^b ; o

(iv) aralkilo de C_7-C_{16} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;
 15 $NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

R^1 puede ser alquilo de C_1-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a (por ejemplo, alquilo de C_1-C_{10}
 20 sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; alquilo de C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o alquilo de C_1-C_3 sustituido opcionalmente con 1 a 2 de R^a). R^1 puede ser CH_3 .

R^1 puede ser arilo C_6-C_{18} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b (por ejemplo, arilo de C_6-C_{10} , sustituido
 25 opcionalmente con 1 a 5 de R^b ; fenilo opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b). R^b cada que se presenta puede ser, independientemente, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , halo, NO_2 , NR^gR^h o ciano. R^b cada que se presenta puede ser, independientemente, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 , halo, NO_2 , NH_2 o ciano). El haloalquilo de C_1-C_3 puede incluir 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos o puede ser perhaloalquilo de C_1-C_3 , en el cual el halógeno puede ser, por ejemplo, fluoro. R^1 puede ser fenilo.

10 R^1 puede ser aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c (por ejemplo, aralquilo de C_7-C_{12} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^c). R^1 puede ser bencilo. R^1 puede ser hidrógeno.

R^1 puede ser $-C(O)R^1$. Por ejemplo, R^1 puede ser arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b . R^1 puede ser fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b . R^b cada que se presenta puede ser, independientemente, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , halo, NO_2 , NR^gR^h o ciano.

15 20

R^2 puede ser:

(i) arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(ii) aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

25

(iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , opcionalmente sustituido con 1 a 10 de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^f .

5 R^2 puede ser arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b .

R^2 puede ser arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b (por ejemplo, arilo de C_6-C_{10} , sustituido
10 opcionalmente con 1 a 5 de R^b ; fenilo sustituido opcionalmente con 1-5 de R^b ; fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 de R). R^2 puede ser fenilo. R^2 puede ser fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b . R^2 puede ser fenilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R^b . R^2 puede ser fenilo
15 sustituido con 1, 2 o 3 de R^b . R^2 puede ser fenilo sustituido con 1 ó 2 de R^b . R^2 puede ser fenilo sustituido con 1 de R^b .

En algunas modalidades, cuando R^2 es arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o arilo
20 C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o arilo de C_6-C_{10} , sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^b ; o R^2 es fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b ; o R^2 es fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R^b ; o R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 de R^b ; o R^2 es fenilo sustituido con 1 ó 2 de R^b ;
25 o R^2 es fenilo sustituido con 1 de R^b , después R^b cada que se

presenta puede ser, independientemente:

- (i) halo; NO_2 ; $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$ o haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{a} ; ariloxi o heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-10 $\text{R}^{\text{b'}}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{c} ; cicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ o halocicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{e} ; cicloalqueniloxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{f} ; mercapto; tioalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o tiohaloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{a} ; tioariloxi o tioheteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{\text{b'}}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{c} ; tiocicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ o tiohalocicloalcoxi $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{e} ; tiocicloalqueniloxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{f} ;

ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

5 (ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
10 opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; o

R^b cada que se presenta puede ser,
15 independientemente:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$;
20 heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20}
25 incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;

$-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

10 (vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; o

R^b cada que se presenta puede ser, independientemente:

15 (i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi C_1-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{14} incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ;

20 tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{14} incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye

25 opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; -

$\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$;

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-5 de R^a ; o

5 (vi) aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
10 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; o

R^b cada que se presenta puede ser, independientemente:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; ariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o
15 heteroariloxi incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $\text{R}^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ; tioariloxi o
20 tioheteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $\text{R}^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$;

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

25 (ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cada

uno de which es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

5 (vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; o

R^b cada que se presenta puede ser, independientemente:

10 (i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_3 sustituido opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de
15 los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
20 1 a 5 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

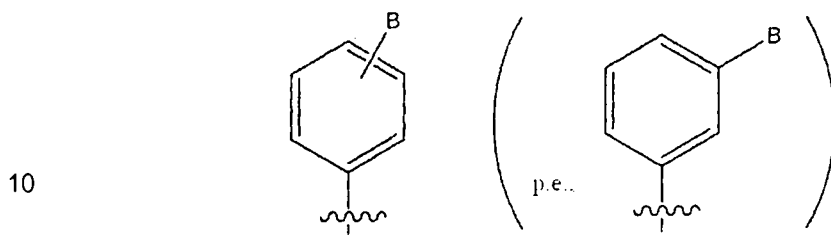
(ii) alquilo de C_1-C_3 o haloalquilo de C_1-C_3 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; o

25 (vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{10}

incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(vii) fenilo o heteroarilo incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$.

R^2 puede ser:



en donde B es:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o
 15 heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ; tioriloxi o tiorheteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16
 20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$;
 25 $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; o

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

10 (v) hidrógeno; B puede ser también otro que hidrógeno, es decir, (i), (ii), (iii) o (iv). B puede ser hidrógeno.

B puede ser:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxí; alcoxi C_1-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{14} incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{14} incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;

25

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o

5 (iii) aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(iv) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
10 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$.

B puede ser:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ incluyendo 5-10 átomos, cada uno de
15 los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $\text{R}^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
20 1 a 5 de $\text{R}^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$;

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

25 (ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cada

uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ;
o

(iii) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{12} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
5 opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(iv) arilo o heteroarilo de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$.

B puede ser:

10 (i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_3 sustituido opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; ariloxil o heteroariloxil de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de
15 los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ; tioariloxil o tioheteroariloxil de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
20 1 a 5 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;

$-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_3 o haloalquilo de C_1-3 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a ;
o

25 (iii) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{10}

incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(iv) arilo o heteroarilo de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$.

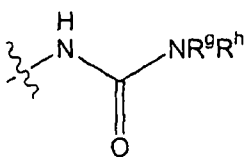
B puede ser hidroxilo. B puede ser NH_2 . B puede ser halo (por ejemplo, fluoro o cloro). B puede ser alcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCH_3). B puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3). B puede ser $-C(O)R^i$ (por ejemplo, formilo).

B puede ser alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1 de R^a (por ejemplo, B puede ser un grupo CH_3 sustituido). R^a puede ser NR^gR^h . Por ejemplo, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b . En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser a fenilo o naphthil grupo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-5 (por ejemplo, 1-3) de R^b (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) opcionalmente sustituido con 1 de R^a (por ejemplo, $COOH$)). Por ejemplo, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser un anillo fenilo en el cual una posición *ortho*, una posición *meta* y la posición *para* son cada uno sustituido con una combinación de CH_3 y $CH_2C(O)OH$.

B puede ser $-NR^jC(O)NR^gR^h$. R^j puede ser hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, alquilo de C_1-C_3). R^i puede ser hidrógeno. Uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20
 5 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b .

Por ejemplo, B puede ser:

10



Uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede
 15 ser aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o arilo de C_6-C_{18} opcionalmente sustituido con 1 a 10 de R^b . Uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b . Uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo de
 20 C_6-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^b . Uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b . Uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser fenilo. Uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro puede ser fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó
 25 4 de R^b . R^b cada que se presenta puede ser,

- independientemente, halo; NO₂; hidroxilo; alcoxi C₁-C₁₀; ciano; - C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀; o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, halo, NO₂, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, ciano, - C(O)Rⁱ, alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆; por ejemplo, halo, NO₂, hidroxilo; alcoxi de C₁-C₃, ciano, -C(O)Rⁱ, alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃). El haloalquilo de C₁-C₃ puede incluir 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos o puede ser perhaloalquilo de C₁-C₃, en el cual el halógeno puede ser, por ejemplo, fluoro).
- 10 B puede ser:
- (i-B) NR^gR^h, en donde uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro es aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b; o
- 15 (ii-B) ariloxi o heteroariloxi de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{b'}; o heteroaralcoxi o aralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o
- 20 (iii-B) tioariloxi o tiorheteroariloxi de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{b'}; o tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno
- 25

00005

de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vi-B) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c .

B puede ser:

(i-B') NR^gR^h , en donde uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro es aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ;

(ii-B') aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(iii-B') tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(iv-B') aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo,

6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c .

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),
 5 (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'), entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{10} ; haloalcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye
 10 opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),
 (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'), entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{10} ;
 15 ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),
 (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
 20 entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

25 En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),

(iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada
uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$;
ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cada
5 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ;
o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),
(iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada
10 uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$;
haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o
haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, cada uno de los cuales se sustituye
opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),
15 (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada
uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$;
ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, cada
uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a ;
20 o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B),
(iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
entonces R^b , $R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada
uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$;
25 haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; $\text{C}_1\text{-C}_4$

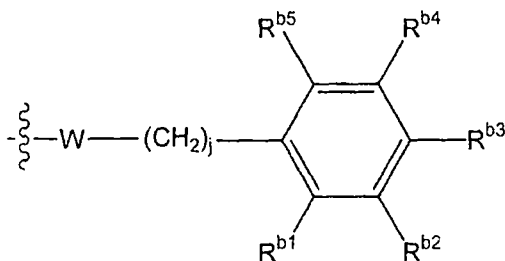
haloalquilo; alquilo de C₁-C₄ sustituido con 1 a 2 de R^a; -C(O)OH; o -C(O)OCH₃.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
 5 entonces R^b, R^{b'} y R^c cada que se presentan pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO₂; hidroxí; alcoxi de C₁-C₃; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₄; C₁-C₄ haloalquilo; alquilo de C₁-C₄ sustituido con 1 a 2 de R^a; -C(O)OH; o -C(O)OCH₃.

En algunas modalidades, cuando B es (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B') o (iv-B'),
 10 R^a puede ser -C(O)OH o -C(O)OCH₃; y/o haloalquilo de C₁-C₄ puede ser perfluoroalquilo de C₁-C₄.

B puede ser:

15



20 en donde:

W puede ser NR, O, S o está ausente;

j puede ser 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, y R^{b5} es,
 independientemente, hidrógeno, halo; NO₂; hidroxí; alcoxi de
 25 C₁-C₁₀; haloalcoxi de C₁-C₁₀; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀

o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

Cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente, hidrógeno, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

W puede ser NR^j , O o S. R^j puede ser hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, alquilo de C_1-C_3). R^j puede ser hidrógeno. j puede ser 0 ó 1 (por ejemplo, 1).

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser cada uno, independientemente, hidrógeno; halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser cada uno, independientemente, hidrógeno; halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser cada uno, independientemente, hidrógeno; halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_3 ; haloalcoxi de C_1-C_3 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo de C_1-C_4 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser cada uno, independientemente, hidrógeno; halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_3 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo de C_1-C_4 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser cada uno, independientemente, hidrógeno; F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-C(O)(\text{morfolino})$; CH_3 ; CH_3 sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$); CF_3 ; $-C(O)OH$; o $-C(O)OCH_3$.

10 R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser cada uno, independientemente, hidrógeno; F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; $-C(O)(\text{morfolino})$; CH_3 ; CH_3 sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$); CF_3 ; $-C(O)OH$; o $-C(O)OCH_3$.

Uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} o R^{b5} (por ejemplo, R^{b3})
15 puede ser halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_{10} ; haloalcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y los otros cuatro pueden ser hidrógeno.

Uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} o R^{b5} (por ejemplo, R^{b3})
20 puede ser halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y los otros cuatro pueden ser hidrógeno. Uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} o R^{b5} puede ser haloalcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, OCF_3) y
25 los otros cuatro pueden ser hidrógeno.

R^{b3} puede ser alquilo de C_1-C_4 sustituido con 1 de R^a . R^a puede ser $C(O)OR^i$. R^i puede ser hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3). R^{b3} puede ser $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)OH$ o $-C(CH_3)_2C(O)OCH_3$. R^{b3} puede ser

5 $-C(O)OR^i$ (por ejemplo, $COOH$).

R^{b1} puede ser haloalcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCF_3). R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, cloro).

R^{b2} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3 o $-C(O)OR^i$ (por ejemplo, $COOH$); o $-C(O)R^i$ (por ejemplo, $-C(O)(\text{morfolino})$).

10 $C(O)(\text{morfolino})$.

Dos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} o R^{b5} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi C_1-C_{10} ; haloalcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye

15 opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y los otros tres son hidrógeno.

Dos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} o R^{b5} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o de C_1-C_{10} haloalquilo, cada

20 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y los otros tres son hidrógeno. Uno o ambos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} o R^{b5} puede ser haloalcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, OCF_3) y los otros pueden ser hidrógeno.

R^{b1} y R^{b4} pueden ser cada uno, independientemente,

25 halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} ; haloalcoxi de C_1-C_{10} ;

ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b1} y R^{b4} pueden ser cada uno, independientemente, 5 halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b1} y R^{b4} pueden ser cada uno, independientemente, 10 halo; alquilo de C_1-C_6 ; haloalquilo de C_1-C_4 ; o alcoxi de C_1-C_6 ; y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b1} y R^{b4} ambos pueden ser alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b1} y R^{b4} ambos pueden ser haloalquilo de C_1-C_4 (por 15 ejemplo, CF_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b1} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3), R^{b4} puede ser halo (por ejemplo, fluoro o cloro) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

Uno de R^{b1} y R^{b4} puede ser halo (por ejemplo, bromo) 20 y el otro puede ser alcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCH_3); y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, fluoro o cloro); R^{b4} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3) o halo (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo); y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y 25 R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b1} y R^{b2} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o -
5 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; y cada uno de R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b1} y R^{b2} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; y cada
10 uno de R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b1} y R^{b2} ambos pueden ser alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por ejemplo, CH_3) y cada uno de R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, fluoro o cloro), R^{b2} puede ser haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por ejemplo, CF_3), y cada
15 uno de R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b2} y R^{b3} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o -
20 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; y cada uno de R^{b1} , R^{b2} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b2} y R^{b3} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; y cada
25 uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b2} y R^{b3} pueden ser cada uno, independientemente, halo; alcoxi de C_1-C_6 ; o $-C(O)OR^i$; y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno.

R^{b2} y R^{b3} ambos pueden ser halo (por ejemplo, cloro)
5 y cada uno de R^{b1} , R^{b2} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b2} y R^{b3} pueden ser cada uno, independientemente, alcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCH_3); o $-C(O)OR^i$ (por ejemplo, $COOH$); y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

R^{b1} y R^{b5} pueden ser cada uno, independientemente,
10 halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi C_1-C_{10} ; haloalcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b4} es hidrógeno. Por ejemplo, R^{b1} y R^{b5} ambos pueden ser halo (por ejemplo, cloro)
15 y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b4} puede ser hidrógeno.

R^{b1} y R^{b3} pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{10} ; haloalcoxi de C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ;
20 o $-C(O)OR^i$; y cada uno de R^{b2} , R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno. Por ejemplo, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, cloro), R^{b3} puede ser $-C(O)OR^i$ (por ejemplo, $COOH$) y cada uno de R^{b2} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

Cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser
25 hidrógeno.

Cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser otro que hidrógeno.

Cuando B es como se describió en (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B'), B puede ser también $W-(CH_2)_j$ -(arilo bicíclico o tricíclico) o $W-(CH_2)$ -(heteroarilo), en donde W y j puede ser como se describió en otra parte.

B puede ser $-NH-CH_2$ -naftilo (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 1 ó 2 del anillo naftilo y el anillo naftilo puede sustituirse opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c).

En algunas modalidades B puede ser $-NH-CH_2$ -indolilo o $-O-CH_2$ -indolilo (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 2 ó 7 del anillo indol y el anillo indol puede ser sustituido opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c , por ejemplo, en la posición 1 con CH_3 y/o en la posición 5 con halo (por ejemplo, fluoro) y/o en la posición 3 con $COOR^i$ (por ejemplo, $COOH$)).

En algunas modalidades B puede ser $-NH-CH_2$ -benzotienilo (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 2 ó 3 del anillo benzotienilo y el anillo benzotienilo puede ser sustituido opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c ,

por ejemplo, en la posición 3 con alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, CH_3) o en la posición 4 con haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3)).

- B puede ser $-C(O)NR^gR^j$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$. R^i puede ser hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, alquilo de C_1-C_3). R^j puede ser hidrógeno. Cada uno de R^i y R^k puede ser, independientemente, arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; o
- 10 aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e . Cada uno de R^i y R^k puede ser, independientemente, arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; o aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c
- 15 ($R^{b'}$ y R^c cada que se presentan pueden ser cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R$; alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR'$). Uno de R^g o R^h puede ser hidrógeno y el otro puede
- 20 ser C_6-C_{18} arilo o heteroarilo incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; o aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c . Uno de R^g o R^h puede ser hidrógeno y el otro
- 25 puede ser arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de

$R^{b''}$; o aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c ($R^{b'}$ y R^c cada que se presentan son cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi C_1-C_{10} ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} o C_1-C_{10} haloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; o $-C(O)OR^i$).

R^2 puede ser fenilo ortho o para monosustituido (por ejemplo, 2-fluoro, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenil). R^2 puede ser fenilo disustituido (por ejemplo, 3,4-dihalofenilo, por ejemplo, 3-cloro-4-fluorofenil).

Cada uno de R^3 , R^4 y R^5 puede ser, independientemente, hidrógeno o halo. Cada uno de R^3 , R^4 y R^5 puede ser hidrógeno.

R^6 puede ser halo o alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} ;

R^6 puede ser halo o alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R^6 puede ser halo o alquilo de C_1-C_3 o haloalquilo de C_1-C_3 .

R^6 puede ser alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 o C_1-C_3). R^6 puede ser CH_3 .

R^6 puede ser haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 o C_1-C_3). R^6 puede ser CF_3 .

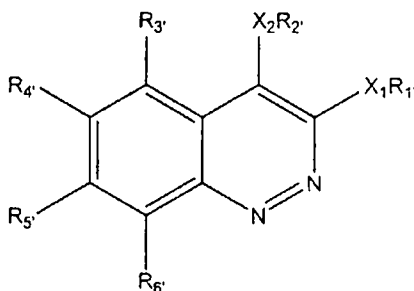
R^6 puede ser halo (por ejemplo, bromo o cloro, de

preferencia cloro).

R^6 puede ser hidrógeno.

En un aspecto más, esta invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula VI:

5



10

(VI)

en donde:

X_1 puede ser un enlace, alquilo de C_1 a C_5 , $-C(O)-$,
 15 $-C(=CR_8R_9)-$, $-O-$, $-S(O)_t-$, $-NR_8-$, $-CR_8R_9-$, $-CHR_23$, $-CR_8(OR_9)-$, $-C(OR_8)_2-$, $-CR_8(OC(O)R_9)-$, $-C=NOR_9-$, $-C(O)NR_8-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2NR_8-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-NR_8CH_2-$, o $\begin{array}{c} CH_2 \\ >C \\ CH_2 \end{array}$;

R_1 puede ser H, alquilo de C_1 a C_6 ,
 alquenilo C_2 a C_6 , alquinilo de C_2 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a
 20 C_6 , $-CH_2OH$, arilalquilo de C_7 a C_{11} , fenilo, naftilo,
 perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)_2R_{12}$ o fenilo
 sustituido independientemente uno o más de los grupos
 independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 ,
 alquenilo de C_2 a C_4 , alquinilo de C_2 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_3 ,
 25 perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , halógeno, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-CN$, $-OH$ y

alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, o

R_1 puede ser un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piridina, tiofeno, bencisoxazol, benzotiofeno, oxadiazol, pirrol, pirazol y furano, cada uno
5 de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , halógeno, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-CN$ y alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores;

10 X_2 puede ser un enlace o $-CH_2-$;

R_2 puede ser fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituido independientemente por uno o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , hidroxilo, fenilo, acilo, halógeno, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, alcoxi de
15 C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, $NR_{14}R_{15}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)NR_{11}A$, $-C\equiv CR_8$, $-CH=CHR_8$, $-W'A$, $-C\equiv CA$, $-CH=CHA$, $-W'YA$, $-W'YNR_{11}A$, $-W'YR_{10}$, $-W'Y(CH_2)_jA$, $-W'CHR_{11}(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jA$, $-CHR_{11}NR_{12}YA$,
20 $CHR_{11}NR_{12}YR_{10}$, pirrol, $-W'(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CR_{18}R_{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-(CH_2)_jW'A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ y $-W'(CH_2)_jZ$, o

R_2 puede ser un heterociclo seleccionado de
25 piridina, pirimidina, tiofeno, furano, benzotiofeno, indol,

- benzofurano, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol y quinolina, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 ,
- 5 hidroxilo, fenilo, acilo, halógeno, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)NR_{11}A$, $-C\equiv CR_8$, $-CH=CHR_8$, $-W'A$, $-C\equiv CA$, $-CH=CHA$, $-W'YA$, $-W'YNR_{11}A$, $-W'YR_{10}$, $-W'Y(CH_2)_jA$, $-W'CHR_{11}(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jA$, $-W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jR_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_jA$, $-CHR_{11}NR_{12}YA$, $-CHR_{11}NR_{12}YR_{10}$,
- 10 pirrol, $-W'(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CR_{18}R_{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $(CH_2)_jW'A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ y $-W'(CH_2)_jZ$;
- W' puede ser un enlace, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,
- 15 $-NR_{11}-$ o $N(COR_{12})-$;
- Y puede ser $-CO-$, $-S(O)_2-$, $-CONR_{13}$, $-CONR_{13}CO-$, $-CONR_{13}SO_2-$, $-C(NCN)-$, $-CSNR_{13}$, $-C(NH)NR_{13}$ o $-C(O)O-$;
- j puede ser 0 a 3; k puede ser 0 a 3; t puede ser 0 a 2;
- 20 D puede ser un enlace, $-CH=CH-$, $-C=C-$, $-C=$, $-C(O)-$, fenilo, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-CHR_{14}-$, $-CR_{14}R_{15}-$, $-OCHR_{14}-$, $-OCR_{14}R_{15}-$ o $-CH(OH)CH(OH)-$; p puede ser 0 a 3;
- Z puede ser $-CO_2R_{11}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-C(=NR_{10})NR_{11}R_{12}$, $-CONH_2NH_2$, $-CN$, $-CH_2OH$, $-NR_{16}R_{17}$, fenilo, $CONHCH(R_{20})COR_{12}$,
- 25 ftalamida, pirrolidin-2,5-diona, tiazolidin-2,4-diona,

tetrazolilo, pirrol, indol, oxazol, 2-tioxo-1,3-tiazolinin-4-
 ona, aminas de C₁ a C₇, aminas cíclicas de C₃ a C₇ o alquilo
 de C₁ a C₃ sustituido con uno a dos grupos OH; en donde el
 pirrol es opcionalmente sustituido con uno o dos
 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
 consiste en -CO₂CH₃, -CO₂H, -COCH₃, -CONH₂ y -CN; en donde las
 aminas de C₁ a C₇ son opcionalmente sustituidas con uno a dos
 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
 consiste en -OH, halógeno, -OCH₃ y -C=CH; en donde el fenilo
 10 es opcionalmente sustituido con CO₂R₁₁ y en donde las aminas
 cíclicas de C₃ a C₇ son opcionalmente sustituidas con uno o
 dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
 que consiste en -OH -CH₂OH, alquilo de C₁ a C₃, -CH₂OCH₃, -
 CO₂CH₃ y -CONH₂ y en donde el oxazol es opcionalmente
 15 sustituido con CH₂CO₂R₁₁;

A puede ser fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo,
 indan o bifenilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido
 opcionalmente por uno o cuatro grupos independientemente
 seleccionados de halógeno, alquilo de C₁ a C₃, alquenilo de C₂
 20 a C₄, alquinilo de C₂ a C₄, acilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -
 NO₂, -CO₂R₁₁, -CH₂CO₂R₁₁, fenilo, perfluoroalcoxi de C₁ a C₃,
 perfluoroalquilo de C₁ a C₃, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁,
 alquilo de C₁ a C₆ sustituido con 1 a 5 fluores, alquilo de C₁
 a C₃ sustituido con 1 a 2 grupos OH, alcoxi de C₁ a C₆
 25 opcionalmente sustituido con 1 a 5 fluores o fenoxi

opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos CF_3 ; o

A puede ser un heterociclo seleccionado de pirrol, piridina, piridin-N-óxido, pirimidina, pirazol, tiofeno, furano, quinolina, oxazol, tiazol, imidazol, isoxazol, indol, 5 benzo[1,3]-dioxol, benzo[1,2,5]-oxadiazol, isocromen-1-ona, benzotiofeno, benzofurano, 2,3-dihidrobenczo[1,4]-dioxina, biteinilo, quinazolin-2,4-91,3H]diona y 3-H-isobenzofuran-1-ona, de los cuales puede ser sustituido opcionalmente por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, 10 alquilo de C_1 a C_3 , acilo, hidroxilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores y alcoxi de C_1 a C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 5 fluores;

R_3 , R_4 y R_5 puede ser cada uno, 15 independientemente, $-\text{H}$ o $-\text{F}$;

R_6 puede ser hidrógeno, alquilo de C_1 a C_4 , perfluoroalquilo de C_1 a C_4 , halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C_1 a C_2 y OH ;

20 cada R_8 puede ser independientemente $-\text{H}$ o alquilo de C_1 a C_3 ;

cada R_9 puede ser independientemente $-\text{H}$ o alquilo de C_1 a C_3 ;

25 cada R_{10} puede ser independientemente $-\text{H}$, alquilo de C_1 a C_7 , alqueno de C_3 a C_7 , alquino de C_3 a C_7 ,

cicloalquilo de C_3 a C_7 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 2-metil-tetrahydro-
 furano, 2-metil-tetrahydro-pirano, 4-metil-piperidina,
 morfolina, pirrolidina o fenilo opcionalmente sustituido con
 uno o dos grupos alcoxí de C_1 a C_3 , en donde el alquilo de C_1
 5 a C_7 es opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos
 independientemente seleccionados de alcoxí de C_1 a C_3 ,
 tioalcoxí de C_1 a C_3 y CN;

cada R_{11} puede ser independientemente -H, alquilo de
 C_1 a C_3 o R_{22} ;

10 o R_{10} y R_{11} , cuando se unen al mismo átomo, junto
 con el átomo pueden formar:

(i) un anillo saturado de 5 a 7 miembros,
 sustituido opcionalmente por 1 a 2 grupos independientemente
 seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , OH y alcoxí de C_1 - C_3 ; o

15 (ii) un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2
 heteroátomos, sustituido opcionalmente por 1 a 2 grupos
 independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , OH y
 alcoxí de C_1 - C_3 ;

cada R_{12} puede ser independientemente -H o alquilo
 20 de C_1 a C_3 ;

cada R_{13} puede ser independientemente -H o alquilo
 de C_1 a C_3 ;

cada R_{14} y R_{15} puede ser, independientemente,
 alquilo de C_1 a C_7 , cicloalquilo de C_3 a C_8 , alquénilo de C_2 a
 25 C_7 , alquínilo de C_2 a C_7 , -OH, -F, arilalquilo de C_7 a C_{14} , en

donde el arilalquilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de NO_2 , alquilo de C_1 a C_6 , perhaloalquilo de C_1 a C_3 , halógeno, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{11}$, fenilo y alcoxi de C_1 a C_3 o R_{14} y R_{15} junto con el átomo al cual están
5 unidos pueden formar un anillo saturado de 3 a 7 miembros;

cada R_{16} y R_{17} puede ser, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_1 a C_3 , alquenilo de C_1 a C_3 , alquinilo de C_1 a C_3 , fenilo, bencilo o cicloalquilo de C_3 a C_6 , en donde el alquilo de C_1 a C_3 es opcionalmente sustituido con un
10 grupo OH y en donde el bencilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 y alcoxi de C_1 a C_3 ; o

R_{16} y R_{17} , junto con el átomo al cual están unidos, pueden formar un heterociclo de 3 a 8 miembros el cual es
15 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_1 a C_3 , $-\text{OH}$, CH_2OH , $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CONH}_2$;

cada R_{18} y R_{19} puede ser, independientemente, alquilo de C_1 a C_3 ;

20 cada R_{20} puede ser independientemente H, fenilo o la cadena lateral de un aminoácido alfa que ocurre naturalmente;

cada R_{22} puede ser independientemente arilalquilo opcionalmente sustituido con CH_2OOH ; y

cada R_{23} puede ser fenilo; un compuesto de la
25 fórmula (VI) puede ser una sal o profármaco del mismo (por

ejemplo, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable). La invención incluye también posiciones subgenéricas relacionadas a la fórmula (VI) provistas subsecuentemente en la Descripción Detallada de la invención).

- 5 En un aspecto, esta invención se refiere a los compuestos cinolina específicos definidos en la presente (por ejemplo, en los Ejemplos 1-98). Estos compuestos pueden incluir 3-bencil-4-fenil-8-(trifluorometil)cinolina; 8-metil-3,4-difenilcinolina; 3,4-difenil-8-(trifluorometil)cinolina;
- 10 8-bromo-3,4-difenilcinolina; 8-cloro-3,4-difenilcinolina; ácido [4-([3-(8-metil-3-fenilcinolin-4-il)fenil]amino)metil]fenil]acético; 3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)-fenilamina; éster metílico de ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)-fenilamino]-metil}-fenil)-
- 15 acético; ácido [4-([3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]amino)metil]fenil]acético; N-[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]-N-fenilurea; 3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenol; ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acético; 3-(8-cloro-3-
- 20 metilcinolin-4-il)fenol; (4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acetato de metilo; ácido (4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acético; ácido [4-([3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenil]tio)metil]fenil]acético; ácido 2-(4-{[3-(8-cloro-3-
- 25 metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)-2-metilpropanoico; 8-

cloro-4-{3-[(2,5-dimetilbencil)oxi]fenil}-3-metilcinolina;
 [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](2,3-
 dimetilbencil)amina; [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 il)fenil](2,5-dimetilbencil)amina; [3-(8-cloro-3-
 5 fenilcinolin-4-il)fenil](1-naftilmetil)amina; [3-(8-cloro-3-
 fenilcinolin-4-il)fenil](3,4-diclorobencil)amina; [3-(8-
 cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][5-fluoro-2-
 (trifluorometil)bencil]amina; [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 il)fenil][2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]amina; 2-[4-({[3-
 10 (8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]amino}metil)fenil]-2-
 metilpropanoato de metilo; ácido 2-[4-({[3-(8-cloro-3-
 fenilcinolin-4-il)fenil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanoico;
 4-{3-[(2-bromo-5-metoxibencil)oxi]fenil}-8-cloro-3-
 fenilcinolina; 8-cloro-4-{3-[5-cloro-2-
 15 (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-3-fenilcinolina; 8-cloro-4-
 {3-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-fenilcinolina; [3-(3-
 bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil][5-fluoro-2-
 (trifluorometil)bencil]amina; [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 il)fenil][(1-metil-1H-indol-2-il)metil]amina; [3-(3-bencil-8-
 20 clorocinolin-4-il)fenil]amina; [3-(3-bencil-8-clorocinolin-
 4-il)fenil][2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]amina; [3-(3-
 bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil](2,3-dimetilbencil)amina;
 [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil][5-cloro-2-
 (trifluorometil)bencil]amina; [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 25 il)fenil](2-naftilmetil)amina; [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-

il)fenil] [5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amina; [3-(8-
 cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [2-fluoro-5-
 (trifluorometil)bencil]amina; N-(5-bromo-2-fluorobencil)-3-
 (8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina; N-(5-bromo-2-
 5 metoxibencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina; [3-(8-
 cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [2-fluoro-3-
 (trifluorometil)bencil]amina; N-[2,5-
 Bis(trifluorometil)bencil]-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 il)anilina; [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] (1-
 10 naftilmetil)amina; N-(2-bromo-5-metoxibencil)-3-(8-cloro-3-
 fenilcinolin-4-il)anilina; [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-
 il)fenil] [(1-metil-1H-indol-2-il)metil]amina; [3-(8-cloro-3-
 fenilcinolin-4-il)fenil] [(1-metil-1H-indol-7-il)metil]amina;
 [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] (3,4-
 15 diclorobencil)amina; [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 il)fenil] [(3-metil-1-benzotien-2-il)metil]amina; 8-cloro-4-
 (3-{[3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]oxi}fenil)-3-
 fenilcinolina; N-(1-benzotien-2-ilmetil)-3-(8-cloro-3-
 fenilcinolin-4-il)anilina; N-(1-benzotien-3-ilmetil)-3-(8-
 20 cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina; [3-(8-cloro-3-
 fenilcinolin-4-il)fenil] { [4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-
 il]metil }amina; 3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenol; 3-
 bencil-4-[3-(benciloxi)fenil]-8-clorocinolina; 3-bencil-8-
 cloro-4-(3-{[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)
 25 cinolina; 3-bencil-8-cloro-4-{3-[(1-metil-1H-indol-7-

il)metoxi]fenil}cinolina; 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[2-cloro-3-
 (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina; 3-bencil-8-cloro-
 4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
 3-bencil-8-cloro-4-{3-[(2-clorobencil)oxi]fenil}cinolina; 3-
 5 bencil-8-cloro-4-(3-{[3-(trifluorometil)bencil]oxi}
 fenil)cinolina; 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[5-fluoro-2-
 (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina; N-[3-(3-bencil-8-
 clorocinolin-4-il)fenil]-N-[(1-metil-1*H*-indol-7-
 il)metil]amina; 3-(3-bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-il)-
 10 fenol; 3-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
 3-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina; 3-
 bencil-4-(2-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina; 3-
 bencil-8-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-cinolina;
 3-bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-
 15 cinolina; 3-bencil-4-(3-trifluorometil-fenil)-8-
 trifluorometil-cinolina; 3-bencil-4-(3-metoxi-fenil)-8-
 trifluorometil-cinolina; 3-bencil-4-(3-clorofenil)-8-
 trifluorometil-cinolina; 3-bencil-4-(4-metoxifenil)-8-
 trifluorometil-cinolina; 3-(8-trifluorometil-cinolin-4-il)-
 20 fenol; 3-bencil-4-(3-{[5-cloro-2-
 (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
 3-bencil-4-(3-{[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)-S-
 (trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-(3-{[5-fluoro-2-
 (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
 25 3-bencil-4-{3-[(2,5-diclorobencil)oxi]fenil}-8-

- (trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-{3-[(2,6-diclorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-(3-{[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina; 5 (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-{3-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina; ácido 3-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)benzoico; ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)benzoico; ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-3-clorobenzoico; ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-2-metoxibenzoico; 15 4-(3-{[5-Fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina; 4-(3-{[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina; 4-(3-{[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina; 3-bencil-4-{3-[(1-metil-1H-indol-2-il)metoxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina; ácido 7-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico; ácido [2,5-dimetil-4-({3-[8-(trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)fenil]acético; ácido [5-({3-[8-(Trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)-1-naftilo]acético; 25 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[2-

(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)cinolina; 3-bencil-8-cloro-
4-(3-{[2-cloro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]benzaldehído;
ácido [4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-
5 il]bencilo}amino)-2,3-dimetilfenil]acético; o 3-bencil-4-{3-
[(1-metil-1*H*-indol-7-il)metoxi]fenil}-8-
(trifluorometil)cinolina; o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

En un aspecto, esta invención se refiere también
10 generalmente a métodos de tratamiento, control, disminución,
prevención, retraso del principio de o reducción del riesgo
de desarrollar una o más enfermedades o trastornos mediados
por LXR en un sujeto (por ejemplo, un sujeto en necesidad del
mismo). Los métodos incluyen administrar al sujeto una
15 cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las
fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto
que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del
mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la
presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable
20 del mismo. Los trastornos o enfermedades mediadas por LXR
pueden incluir, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares
(por ejemplo, síndrome coronario agudo, restenosis),
aterosclerosis, lesiones ateroscleróticas, diabetes tipo I,
diabetes tipo II, Síndrome X, obesidad, trastornos en lípidos
25 (por ejemplo, dislipidemia, hiperlipidemia,

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto), trastornos cognitivos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad
5 de intestino inflamable, enfermedad de Crohn, endometriosis, sepsis inducida por LPS, dermatitis por contacto aguda del oído, inflamación aterosclerótica crónica de la pared arterial), celiacía o tiroiditis.

En otro aspecto, esta invención se refiere a
10 métodos de modulación (por ejemplo, incremento) niveles de colesterol HDL en suero en un sujeto (por ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo), que incluyen administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un
15 compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a
20 métodos de modulación (por ejemplo, disminución) niveles de colesterol LDL en suero en un sujeto (por ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo), que incluyen administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un
25 compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros

del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a
5 métodos de modulación (por ejemplo, incremento) transporte de colesterol inverso en un sujeto (por ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo), que incluyen administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto
10 que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a
15 métodos de modulación (por ejemplo, disminuir o inhibir) absorción de colesterol en un sujeto (por ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo), que incluyen administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un
20 compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto más, esta invención se refiere a
25 métodos para prevenir o tratar una enfermedad cardiovascular

(por ejemplo, síndrome coronario agudo, restenosis), que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto
5 que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, esta invención se refiere a métodos
10 para prevenir o tratar aterosclerosis y/o lesiones ateroscleróticas, que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o
15 (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar diabetes (por ejemplo,
20 diabetes tipo I o diabetes tipo II), que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo
25 los compuestos específicos descritos en la presente) o una

sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto más, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar Síndrome X, que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar obesidad, que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar un trastorno de lípidos (por ejemplo, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto), que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene

la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto más, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar trastorno cognitivo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o demencia), que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas
10 descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un aspecto más, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar enfermedad de Alzheimer o demencia, que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por
20 ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En un aspecto más, esta invención se refiere a
25 métodos para prevenir o tratar enfermedad de Alzheimer, que

incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, endometriosis, sepsis inducida por LPS, dermatitis por contacto aguda del oído, inflamación aterosclerótica crónica de la pared arterial), que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto más, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar celiacía, que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene

00000

la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto más, esta invención se refiere a métodos para prevenir o tratar tiroiditis, que incluyen administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas

10 la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) no incrementan sustancialmente niveles de triglicéridos hepáticos y/o en suero al sujeto.

En algunas modalidades, el compuesto administrado

20 puede ser un agonista LXR.

La invención se refiere también generalmente a modular LXRs con los compuestos de cinolina descritos en la presente. En algunas modalidades, los métodos puede incluir, por ejemplo, poner en contacto LXR en una muestra (por

25 ejemplo, un tejido, un medio de ensayo libre de células, un

medio de ensayo a base de células) con un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos 5 descritos en la presente). En otras modalidades, los métodos puede incluir administrar un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos 10 en la presente) a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un humano, por ejemplo, un humano que tiene o está en riesgo de tener una o más de las enfermedades o trastornos descritos en la presente).

En algunas modalidades, el sujeto puede ser un 15 sujeto en necesidad del mismo (por ejemplo, un sujeto que se identifica está en necesidad de este tratamiento). Identificar a un sujeto en necesidad de este tratamiento puede ser en el juicio de un sujeto o un profesional del cuidado de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, 20 opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un método de diagnóstico o prueba). En algunas modalidades, el sujeto puede ser un mamífero. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano.

En un aspecto más, esta invención se refiere 25 también a métodos para hacer compuestos descritos en la

presente. Como alternativa, el método incluye tomar uno cualquiera de los compuestos intermediarios descritos en la presente y hacerlo reaccionar con uno o más reactivos químicos en una o as etapas para producir produce un
5 compuesto descrito en la presente.

En un aspecto, esta invención se refiere a un producto empacado. El producto empacado incluye un contenedor, uno de los compuestos anteriormente mencionados en el contenedor y una leyenda (por ejemplo, una etiqueta o
10 un inserto) asociado con el contenedor y indicando la administración del compuesto para tratamiento y control de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo) de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula (I), (V) o (VI) (o subgéneros del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en la presente) o una composición que comprende un compuesto (incluyendo una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo) de de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente. En algunas modalidades, la composición puede incluir además un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

25 El término "mamífero" incluye organismos, que

incluyen ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras y caballos, simios, perros, gatos y de preferencia humanos.

"Una cantidad efectiva" se refiere a una cantidad
5 de un compuesto que confiere un efecto terapéutico (por ejemplo, trata, controla, aminora, previene, retrasa el principio de o reduce el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o síntomas de los mismos) en el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir,
10 medible mediante algún marcador o prueba) o subjetivo (es decir, el sujeto muestra una indicación de o siente un efecto). Una cantidad efectiva del compuesto descrito arriba puede variar de aproximadamente 0.01 mg/Kg a alrededor de 1000 mg/Kg, (por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg/Kg a
15 alrededor de 100 mg/Kg, de aproximadamente 1 mg/Kg a alrededor de 100 mg/Kg). Las dosis efectivas variarán también dependiendo de la ruta de administración, así como la posibilidad de usar en conjunto con otros agentes.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a
20 cualquier radical de flúor (fluoro, F), cloro (cloro, Cl), bromo (bromo, Br) o yodo (yodo, I).

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena recta o ramificada, que contiene el número de átomos de carbono indicado. Por
25 ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀ indica que el grupo puede tener de

100212

1 a 20 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Cualquier átomo puede ser sustituido. Ejemplos de grupos alquilo incluyendo pero no limitando, metilo, etilo y ter-butilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de 5 hidrocarburos saturado monocíclico, bicíclico, tricíclico u otro policíclico. Cualquier átomo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono 10 común. Las porciones de cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo adamantilo y norbornilo. Un carbono de anillo puede opcionalmente ser el punto de unión a otra porción (por ejemplo, para metilciclohexilo y similares, el punto de unión 15 puede ser tanto el grupo metilo como un carbono de anillo ciclohexilo).

Los términos "haloalquilo" y "halocicloalquilo" se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo, respectivamente, en el cual al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por 20 halo. En algunas modalidades, más de un átomo de hidrógeno (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, etc. de átomos de hidrógeno) en un grupo alquilo o cicloalquilo puede ser reemplazado por más de un halógeno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,

26, etc. átomos de hidrógeno), que puede ser el mismo o diferente. "Haloalquilo" y "halocicloalquilo" incluyen también porciones alquilo en las cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perhaloalquilo y
5 perhalocicloalquilo, tales como trifluorometilo y perfluorociclohexilo, respectivamente).

El término "aralquilo" se refiere a una porción alquilo en la cual un átomo de hidrógeno alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los cuales
10 más de un átomo de hidrógeno en una porción alquilo ha sido reemplazado por un grupo arilo. Cualquier átomo de anillo o cadena puede ser sustituido por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Ejemplos de "aralquilo", incluyendo pero no limitando, grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo,
15 benzhidrilo y tritilo.

El término "heteroaralquilo" se refiere a una porción alquilo en la cual un átomo de hidrógeno alquilo se reemplaza por un grupo heteroarilo. Heteroaralquilo incluye grupos en los cuales más de un átomo de hidrógeno en una
20 porción alquilo ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo. Cualquier átomo de anillo o cadena puede ser sustituido por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Heteroaralquilo puede incluir, por ejemplo, 2-piridiletilo.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de
25 hidrocarburo recta o ramificada que contiene 2-20 átomos de

carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Cualquier átomo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos alquenilo pueden incluir, por ejemplo, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de enlace doble puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquenilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene 2-20 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces triples. Cualquier átomo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos alquinilo pueden incluir, por ejemplo, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de enlaces triples puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

Alquilenos, alquenilenos y alquinilenos se refieren a porciones alquilo, alquenilo y alquinilo divalentes, respectivamente (por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}=\text{C}-$, respectivamente). Cualquier átomo puede ser sustituido.

El término "alcoxi" se refiere a un radical $-\text{O}-$ alquilo. El término "mercapto" se refiere a un radical SH . El término "tioalcoxi" se refiere a un radical $-\text{S}-$ alquilo. Los términos "ariloxi" y "heteroariloxi" se refieren a un radical $-\text{O}-$ arilo y radical $-\text{O}-$ heteroarilo, respectivamente. Los términos "tioariloxi" y "tioheteroariloxi" se refieren a un radical $-\text{S}-$ arilo y radical $-\text{S}-$ heteroarilo,

respectivamente. Los términos "aralcoxi" y "heteroaralcoxi" se refieren a un radical -O-aralquilo y radical -O-heteroaralquilo, respectivamente. Los términos "tioaralcoxi" y "tioheteroaralcoxi" se refieren a un radical -S-aralquilo y radical -S-heteroaralquilo, respectivamente. Los términos "cicloalcoxi" y "halocicloalcoxi" se refieren a un radical -O-cicloalquilo y radical -O-halocicloalquilo, respectivamente. Los términos "tiocicloalcoxi" y "tiohalocicloalcoxi" se refieren a un radical -S-cicloalquilo y radical -S-halocicloalquilo, respectivamente. Los términos "cicloalqueniloxi" y "heterocicloalqueniloxi" se refieren a un radical -O-cicloalqueno y radical -O-heterocicloalqueno, respectivamente. Los términos "tiocicloalqueniloxi" y "tioheterocicloalqueniloxi" se refieren a un radical -S-cicloalqueno y radical -S-heterocicloalqueno, respectivamente. El término "heterocicliloxi" se refiere a un radical -O-heterociclilo. El término "tioheterocicliloxi" se refiere a un radical -S-heterociclilo.

El término "arilo" se refiere a sistema de anillo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, en donde cualquier átomo de anillo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos arilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Las

porciones de arilo pueden incluir, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo y pirenilo.

El término "heterociclilo" se refiere a sistema de anillo hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico u otro policíclico que tiene 1-4 heteroátomos si es monocíclico, 1-8 heteroátomos si es bicíclico o 1-10 heteroátomos si es tricíclico, los heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-4, 1-8 ó 1-10 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El heteroátomo o carbono de anillo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterociclilo a otra porción (por ejemplo, para 4-metilpiperidinilo o 1-metilpiperidinilo, el punto de unión puede ser tanto el grupo metilo como un átomo de anillo, por ejemplo, carbono o nitrógeno). Cualquier átomo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos heterociclilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los grupos heterociclilo pueden incluir, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo y pirrolidinilo.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos u otro policíclico parcialmente insaturados. Un carbono de anillo (por ejemplo, saturado o insaturado) puede ser opcionalmente

el punto de unión del sustituyente cicloalquenilo (por ejemplo, para metilciclohexenilo y similares, el punto de unión puede ser tanto el grupo metilo como un carbono anillo de ciclohexenilo). Cualquier átomo puede ser sustituido por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos cicloalquenilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Las porciones cicloalquenilo pueden incluir, por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornenilo o 10 ciclooctatetraenilo.

El término "heterocicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos u otro policíclico parcialmente insaturados que tiene 1-4 heteroátomos si es monocíclico, 1-8 heteroátomos si es 15 bicíclico o 1-10 heteroátomos si es tricíclico, los heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-4, 1-8 ó 1-10 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Un carbono de anillo (por ejemplo, saturado o insaturado) o 20 heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterocicloalquenilo (por ejemplo, para metildihidropiranilo y similares, el punto de unión puede ser tanto el grupo metilo o un carbono de anillo). Cualquier átomo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más 25 sustituyentes. Los grupos heterocicloalquenilo pueden

contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los grupos heterocicloalquenilo pueden incluir, por ejemplo, tetrahidropiridilo y dihidropiranilo.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico u otro policíclico aromático que tiene 1-4 heteroátomos si es monocíclico, 1-8 heteroátomos si es bicíclico o 1-10 heteroátomos si es tricíclico, los heteroátomos seleccionados
10 de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-4, 1-8 ó 1-10 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo puede ser sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos heteroarilo pueden contener anillos fusionados. Los
15 anillo fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los grupos heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, furanilo, imidazolilo y pirrolilo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo ($C=O$) cuando se une a carbono, un N-
20 óxido cuando se une a nitrógeno y a sulfóxido o sulfona cuando se une a azufre. El término "tioxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un tiocarbonilo ($C=S$) cuando se une a carbono.

El término "sustituyente" se refiere a un grupo
25 "sustituido" en, por ejemplo, un grupo alquilo, cicloalquilo,

alquenilo, alquinilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, arilo o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. En un aspecto, los sustituyentes (por ejemplo, R) en un grupo son
5 independientemente cualquiera solo o cualquier combinación de dos o más de los átomos o grupos de átomos permisibles descritos para ese sustituyente. En otro aspecto, un sustituyente puede ser por sí mismo sustituido con cualquier uno de los sustituyentes de
10 arriba (por ejemplo, R).

En algunas modalidades, los compuestos tiene actividad agonista para genes incluidos con la producción HDL y eflujo de colesterol (por ejemplo, ABCA1) y actividad antagonista para genes incluidos
15 con la síntesis de triglicéridos (por ejemplo, SR_{EB}P-1 C).

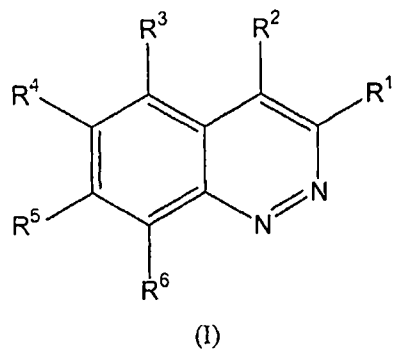
Los detalles de una o mas modalidades de la invención se establecen en la descripción abajo. Otras característica y ventajas de la invención serán aparentes a
20 partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Los moduladores de LXR a base de cinolina pueden tener la fórmula general (I) abajo:

00000

5



10

En algunas modalidades, R¹ puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R¹ puede ser alquilo de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) o C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) haloalquilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a.

15

En algunas modalidades, R¹ puede ser arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b.

20

En algunas modalidades, R¹ puede ser aralquilo, heteroaralquilo de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) incluyendo 6-20 (por

25

ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c .

5 En algunas modalidades, R^1 puede ser alqueno de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o alquino de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales es
10 sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^d .

 En algunas modalidades, R^1 puede ser cicloalquilo de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o halocicloalquilo de C_3-
15 C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e .

 En algunas modalidades, R^1 puede ser cicloalqueno, heterociclilo de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3, C_4)
20 $C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o heterocicloalqueno incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)
25 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con

1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f .

En algunas modalidades, R^1 puede ser $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

En algunas modalidades, R^2 puede ser arilo o heteroarilo de C_6 - C_{18} (por ejemplo, C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b .

En algunas modalidades, R^2 puede ser aralquilo, heteroaralquilo de C_7 - C_{20} (por ejemplo, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c .

En algunas modalidades, R^2 puede ser cicloalquilo de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o halocicloalquilo de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}), sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e .

En algunas modalidades, R^2 puede ser

cicloalquenilo, heterociclilo de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o
 5 heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f.

Cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ puede ser,
 10 independientemente uno del otro:

(i) hidrógeno, halo; NR^gR^h; nitro; azido, hidroxilo; alcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) o haloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a; ariloxi o heteroariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈) incluyendo 5-16 (por ejemplo,
 15 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b; aralcoxi o heteroaralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) incluyendo 6-20 (por
 20 ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó
 25 ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó

- 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c ; cicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o
- 5 halocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; cicloalqueniloxi, heterocicliloxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3,$
- 10 $C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)
- 15 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o tihaloalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$
- 20 $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a ; tioariloxi o tiheteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}) incluyendo 5-
- 25 16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16)

átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b ; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20})
5 incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15},$
10 $C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17},$
15 C_{18}, C_{19} o C_{20}), tiorheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o tiorheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
20 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 (por ejemplo, C_1, C_2 o C_3); $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-$

$\text{NR}^{\text{J}}\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{\text{I}}$; $\text{C}(\text{NR}^{\text{m}})\text{R}^{\text{I}}$; o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{g}})(\text{OR}^{\text{h}})$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}) o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^{a} ; o

(iii) cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}) o halocicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}), sustituido opcionalmente con 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^{e} ; o

(iv) cicloalquenilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}), heterociclilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^{f} ; o

(v) alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}) o alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7,$

$C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c ; o

10 (vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b .

Cada R^a puede ser, independientemente uno del otro, NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}); haloalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}); ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los

25 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b ; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7 - C_{20} (por ejemplo, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c ; cicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); halocicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); cicloalqueniloxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); heterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); tiohaloalcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); tioariloxi de C_6 - C_{18} (por ejemplo, C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} o C_{18}); tiorheteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; tioaralcoxi de C_7 - C_{20} (por ejemplo, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); tiorheteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por

ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; tiocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃) C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiohalocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇) C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiocicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; 10 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C₁-C₃ (por ejemplo, C₁, C₂ o C₃); -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -P(O)(OR^g)(OR^h)

Cada R^b puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈) C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) o haloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a; ariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈) o

heteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b o $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c ; cicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o halocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12a} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) cicloalqueniloxi, heterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} (por

ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a; tioariloxi o tioheteroariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b o R^{b'}; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c; tiocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) o tiohalocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e; tiocicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1 - C_3 (por ejemplo, C_1 , C_2 o C_3); $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

(ii) alquilo de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o haloalquilo de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , o C_{20}), cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a ; o

(iii) cicloalquilo de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o halocicloalquilo de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}), sustituido opcionalmente con 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}), heterociclilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 (por ejemplo,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; o

5 (v) alqueniilo de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o alquinilo de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por
10 ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los
15 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
20 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b .

Cada $R^{b'}$ puede ser, independientemente uno del otro, halo; NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{20} (por
25 ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13},$

C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); haloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); ariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈); heteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; aralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); heteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; cicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀); halocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀); cicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); heterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; mercapto; tioalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiohaloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tioariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈); tioheteroariloxi

- incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16) átomos; tioaralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀);
 5 tioheteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
 tiocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀);
 tiohalocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C_{5a}, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀);
 10 tiocicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀);
 tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)
 15 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C₁-C₃ (por ejemplo, C₁, C₂ o C₃); -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -
 20 P(O)(OR^g)(OR^h).

Cada R^c puede ser, independientemente uno del otro:

- (i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; =NR^m; alcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) o
 25 haloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇,

$C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b ; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) R^c o $R^{c'}$; cicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o halocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), heterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)

átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o tihaloalcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a ; tioariloxi o tiheteroariloxi de C_6 - C_{18} (por ejemplo, C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b ; tioaralcoxi o tiheteroaralcoxi de C_7 - C_{20} (por ejemplo, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c o R^c ; tiocicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}) o tihalocicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; tiocicloalqueniloxi, tiheterocicliloxi de

C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀) C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-
 5 20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f; ciano; formilo; alquilendioxi de C₁-C₃ (por ejemplo, C₁, C₂ o C₃); -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -
 10 C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -P(O)(OR^g)(OR^h);

(ii) alquilo de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉
 15 o C₂₀) o haloalquilo de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄) C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a; o

(iii) cicloalquilo de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉
 20 o C₂₀) o halocicloalquilo de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀) C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), sustituido opcionalmente con 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e; o

25 (iv) cicloalqueno de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄,

C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉
o C₂₀), heterociclilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5,
6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)
átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 (por ejemplo,
5 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó
20) átomos, cada uno de los cuales es sustituido
opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
8, 9 ó 10) de R^f; o

(v) alquenilo de C₂-C₂₀ (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅)
10 C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o
C₂₀) o alquinilo de C₂-C₂₀ (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇,
C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀), cada
uno de los cuales es opcionalmente sustituido opcionalmente
con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de
15 R^d; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo C₇-C₂₀ (por
ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈,
C₁₉, o C₂₀) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11,
12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los
20 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c o R^e; o

(vii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo,
C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈)
incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
25 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b .

Cada $R^{c'}$ puede ser, independientemente uno del otro, oxo; tioxo; $=NR^m$; o $R^{b'}$;

- 5 Cada R^d puede ser, independientemente uno del otro, halo; NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); haloalcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); ariloxi de C_6 - C_{18} (por ejemplo, C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} o C_{18}); heteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; aralcoxi de C_7 - C_{20} (por ejemplo, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); heteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; cicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); halocicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); cicloalqueniloxi C_3 - C_{20} (por ejemplo, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} o C_{20}); heterocicliiloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
- 25 heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5,

- 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; mercapto; tioalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiohaloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀); tioariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈); tioheteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; tioaralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tioheteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; tiocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiohalocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiocicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; ciano; formilo; C₁-C₃ (por ejemplo, C₁, C₂ o C₃) alquilendioxi; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -

$\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; $-\text{NR}^j\text{S}(\text{O})_n\text{R}^i$; $\text{C}(\text{NR}^m)\text{R}^i$; o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^h)$.

Cada R^e puede ser, independientemente uno del otro:

(i) NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tiooxo; $=\text{NR}^m$;

- 5 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$, o C_{20}) alcoxi; haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}); ariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ (por ejemplo, $\text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}$ o C_{18}); heteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; aralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}); heteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
- 15 cicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}); halocicloalcoxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20}); cicloalqueniloxi de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$ o C_{20});
- 20 heterocicliloxio incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
- 25 átomos; mercapto; tioalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3,$

- $C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18},$
 C_{19} o C_{20}); tiohaloalcoxi de C_1 - C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4,$
 $C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$
 o C_{20}); tioariloxi de C_6 - C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10},$
 5 $C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}); tioheteroariloxi
 incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
 14, 15 ó 16) átomos; tioaralcoxi de C_7 - C_{20} (por ejemplo, $C_7,$
 $C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20});
 tioheteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9,
 10 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
 tiocicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8,$
 $C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20});
 tiohalocicloalcoxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7,$
 $C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20});
 15 tiocicloalqueniloxi de C_3 - C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7,$
 $C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20});
 tioheterocicliiloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6,
 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4,
 20 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)
 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1 - C_3 (por ejemplo,
 C_1, C_2 o C_3); $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-$
 $OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-$
 $NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-$
 25 $P(O)(OR^g)(OR^h)$;

(ii) alquenilo de C₂-C₂₀ (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀) o alquinilo de C₂-C₂₀ (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀),
 5 cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^d; o

(iii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
 10 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b.

Cada R^f puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo;
 15 =NR^m; alcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); haloalcoxi de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀);
 20 ariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈); heteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀) aralcoxi; heteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
 25 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; cicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por

ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
 C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); halocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por
 ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
 C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); cicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por
 5 ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
 C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); heterocicliloxi incluyendo 3-20 (por
 ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
 18, 19 ó 20) átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20
 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
 10 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; mercapto; tioalcoxi de C₁-C₂₀
 (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂,
 C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiohaloalcoxi de C₁-C₂₀
 (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂,
 C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tioariloxi de C₆-C₁₈ (por
 15 ejemplo, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o
 C₁₈); tiorheteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7,
 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; tioaralcoxi de C₇-
 C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆,
 C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); tiorheteroaralcoxi incluyendo 6-20 (por
 20 ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó
 20) átomos; tiocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅,
 C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o
 C₂₀); tiohalocicloalcoxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆,
 C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀);
 25 tiocicloalqueniloxi de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇,

C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀);
 tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6,
 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos;
 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4,
 5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20)
 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C₁-C₃ (por ejemplo,
 C₁, C₂ o C₃); -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -C(O)ORⁱ; -
 OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -
 NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -
 10 P(O)(OR^g)(OR^h);

(ii) alquenilo de C₂-C₂₀ (por ejemplo, C₂, C₃, C₄,
 C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉
 o C₂₀) o alquinilo de C₂-C₂₀ (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆,
 C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀),
 15 cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10
 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^d; o

(iii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo,
 C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈)
 incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
 20 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
 8, 9 ó 10) R^b.

Cada R^g, R^h, Rⁱ y R^j puede ser, independientemente
 uno del otro:

25 (i) hidrógeno; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o haloalquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^a ; o

(iii) alquenilo de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o alquinilo de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^d ;

(iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}), heterociclilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^f ; o

(v) cicloalquilo de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) o halocicloalquilo de C_3-C_{20} (por ejemplo, $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}),

sustituido opcionalmente con 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^e ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, $C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$ o C_{20}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^c o $R^{c'}$; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, $C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ o C_{18}) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de R^b .

Cada R^k puede ser, independientemente uno del otro, R^i , OR^i o NR^gR^h .

Cada R^m puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno; alquilo de C_1-C_{12} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$ o C_{12}) o haloalquilo de C_1-C_{12} (por ejemplo, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$ o C_{12}), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) R^a ; alquenilo de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, o C_{20}); alquinilo de C_2-C_{20} (por ejemplo, $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, o C_{20}).

C₁₉ o C₂₀); aralquilo de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇, C₈, C₉, C₁₀,
 C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); heteroaralquilo
 incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
 15, 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; cicloalquilo de C₃-C₂₀ (por
 5 ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
 C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, o C₂₀); cicloalquenilo de C₃-C₂₀ (por
 ejemplo, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅,
 C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉ o C₂₀); heterociclilo incluyendo 3-20 (por
 ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
 10 18, 19 ó 20) átomos; heterocicloalquenilo incluyendo 3-20
 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
 16, 17, 18, 19 ó 20) átomos; arilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆,
 C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ o C₁₈);
 heteroarilo incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
 15 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) átomos; NR^gR^h o ORⁱ.

Cada n puede ser 0, 1 ó 2.

Para facilidad en la exposición, se entiende que
 cualquier indicación de ámbitos (por ejemplo, C₁-C₂₀) o sub-
 ámbitos de un ámbito particular (por ejemplo, C₁-C₄, C₂-C₆)
 20 para cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, R^a, R^b, R^{b'}, R^c,
 R^{c'}, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k o R^m incluye expresamente
 cada uno de los valores individuales que entran en el ámbito
 citado, incluyendo los límites superior e inferior de los
 ámbitos citados. Por ejemplo, el ámbito de alquilo de C₁-C₄
 25 se entiende que significa alquilo (por ejemplo, C₁, C₂, C₃ o

C₄).

En algunas modalidades, R² puede ser arilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b; aralquilo de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c; cicloalquilo de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃-C₁₆, C₃-C₁₂, C₃-C₈) o halocicloalquilo de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃-C₁₆, C₃-C₁₂, C₃-C₈), sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^e; o cicloalquenilo de C₃-C₂₀ (por ejemplo, C₃-C₁₆, C₃-C₁₂, C₃-C₈) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^f.

En algunas modalidades, R² puede ser arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, C₆) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^f.

En algunas modalidades, R² puede ser arilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b.

En algunas modalidades, R² puede ser C₆-C₁₀ arilo, sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b.

En algunas modalidades, R² puede ser fenilo, sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-

2, 1) de R^b . En ciertas modalidades, R^2 puede ser fenilo no sustituido. En ciertas modalidades, R^2 puede ser fenilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R^b . En ciertas modalidades, R^2 puede ser fenilo sustituido con 2 de R^b o R^2 puede ser fenilo sustituido con 1 de R^b . En estas modalidades, cada R^b puede fijarse a un carbono que es *ortho*, *meta* o *para* para el átomo de carbono fenilo que se une a la posición 4 del anillo de cinolina.

En algunas modalidades, cuando R^2 es sustituido con R^b , cada R^b puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10a} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^b ; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; de cicloalcoxi C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) o halocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10

(por ejemplo, 1-5,1-4,1-3, 1-2, 1) de R^e ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), heterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, de C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye

10 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^g ; tioariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenil) o tioheteroariloxi incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)

15 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4,1-3, 1-2, 1) de R^c ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^e ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20

25

(por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^f ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$;
 5 $NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

(ii) alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, de C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, de C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
 10 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(vi) aralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) o heteroaralquilo incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
 15 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2; 1) de
 20 $R^{b'}$.

En algunas modalidades, cuando R^2 es sustituido con R^b , cada R^b puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, de C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con
 25 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; ariloxi o

heteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; aralcoxi o

5 heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por

10 ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se

15 sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1

20 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye

25 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)

de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
5 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$.

En algunas modalidades, cuando R^2 es sustituido con R^b , cada R^b puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10}
10 sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{14} incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ;
15 tioariloxi o tiorheteroariloxi de C_6-C_{14} incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-$
20 $NR^jC(O)R^i$;

$-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{10} o haloalquilo de C_1-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ;
o

25 (vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{16}

00000

incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{14} incluyendo 5-14
átomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido
5 opcionalmente con 1 a 10 $R^{b'}$.

En algunas modalidades, cuando R^2 es sustituido con
 R^b , cada R^b puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_6
sustituido opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; ariloxi o
10 heteroariloxi de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de
los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$;
aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{16} incluyendo 6-16 átomos,
cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ;
tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{10} incluyendo 5-14
15 átomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido
con 1 a 5 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{16}
incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-$
 $NR^jC(O)R^i$;

20 $-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada
uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ;
o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{12}
25 incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$.

5 En algunas modalidades, cuando R^2 es sustituido con R^b , cada R^b puede ser, independientemente uno del otro:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_3 sustituido opcionalmente con 1 a 2 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los
 10 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6 incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$;
 15 tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;

$-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_3 o haloalquilo de C_1-C_3 , cada
 20 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-2 R^a ; o

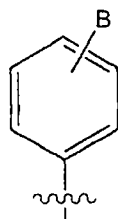
(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{10} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(vii) fenilo o heteroarilo incluyendo 5 ó 6 átomos,
 25 cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5

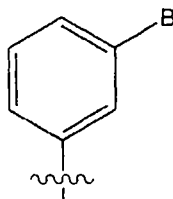
de $R^{b'}$.

Un subconjunto de compuestos incluye aquellos en los cuales R^2 tiene la fórmula (II-A). En ciertas modalidades, R^2 pueden tener la fórmula (II-B):

5



(II-A)



(II-B)

10

En algunas modalidades, B puede ser hidrógeno (es decir, R^2 puede ser un grupo fenilo no sustituido).

En algunas modalidades, B puede ser:

- (i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxi; alcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, de C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por

20

25

ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{11} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenil) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$.

En algunas modalidades, B puede ser:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por

ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{14} (por ejemplo, C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-14 (por ejemplo, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; tioariloxi o tiorheteroariloxi de C_6-C_{14} (por ejemplo, C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-14 (por ejemplo, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$;

$-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{16} (por ejemplo, C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-16 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ;

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{14} (por ejemplo, C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-14 átomos, cada uno de los cuales
5 se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$.

En ciertas modalidades, B puede ser:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; ariloxi o
10 heteroariloxi de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{16} incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c ; tioariloxi o tiorheteroariloxi de C_6-C_{10} incluyendo 5-14
15 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C_7-C_{16} incluyendo 6-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; o $-S(O)_nR^k$; o

20 (ii) alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ;
o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{12} incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
25 opcionalmente con 1 a 5 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₀ incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^{b'}.

En algunas modalidades, B puede ser:

5 (i) halo; NO₂; NR^gR^h; hidroxí; alcoxi de C₁-C₃ sustituido opcionalmente con 1 a 2 de R^a; ariloxi o heteroariloxi de C₆ incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^{b'}; aralcoxi o heteroaralcoxi de C₇-C₁₂ incluyendo 6-12 átomos, cada uno de
10 los cuales se sustituye con 1 a 5 de R^c; tioariloxi o tioheteroariloxi de C₆ incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^{b'}; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C₇-C₁₂ incluyendo 6-12 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
15 1 a 5 de R^c; ciano; -C(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; o -S(O)_nR^k; o

(ii) alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a; o

20 (vi) aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₁₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^c; o

(vii) fenilo o heteroarilo incluyendo 5 ó 6 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5
25 de R^{b'}.

En algunas modalidades, B puede ser hidroxil.

En algunas modalidades, B puede ser NH_2 .

En algunas modalidades, B puede ser $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$.

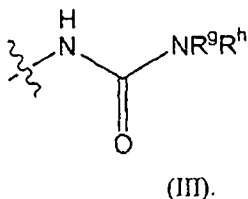
En algunas modalidades, R puede ser hidrógeno o
5 alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ (por ejemplo, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$).

En ciertas modalidades, R puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser
hidrógeno y el otro puede ser de aralquilo o heteroaralquilo
 $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_7\text{-C}_{16}$, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$) incluyendo 6-20 (por
10 ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se
sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-
3, 1-2, 1) de R^c ; o arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ (por
ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo,
5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
15 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
de R^b .

Cuando B es $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, B pueden tener la fórmula
(III):

20



En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser
25 hidrógeno y el otro puede ser aralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ (por

ejemplo, C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c; o arilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenil) opcionalmente sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b.

5 En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b.

En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo de C₆-C₁₀ sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b.

En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser fenilo no sustituido.

En algunas modalidades, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser fenilo sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b.

En algunas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃); ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃); o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃).

En algunas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₆; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₆; o haloalquilo de C₁-C₆.

En algunas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$; o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ (por ejemplo, haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos (por ejemplo, fluoro) o perhaloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ (por ejemplo, perfluoroalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$).

En algunas modalidades, B puede ser:

(i-B) NR^gR^h , en donde uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro es aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_7\text{-C}_{16}$, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b ; o

(ii-B) ariloxi o heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b ; o aralcoxi o heteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_7\text{-C}_{16}$, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

- (iii-B) tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; o tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o
- 10 (vi-B) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; o aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo,
- 15 C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c .

En algunas modalidades, B puede ser:

- 20 (i-B') NR^gR^h , en donde uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro es aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
- 25 de R^c ;

(ii-B') aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(iii-B') tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(iv-B') aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c .

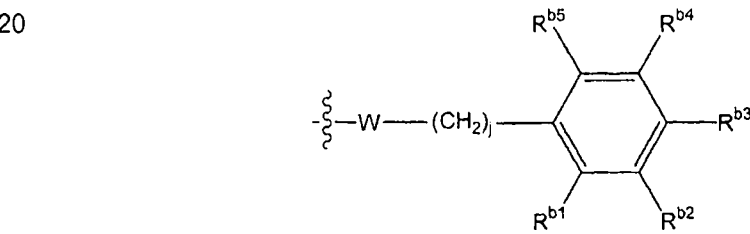
En estas modalidades (es decir, cuando B es como se describió en (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B')), B puede ser no sustituido o sustituido. Cuando B es sustituido, cada R^b , $R^{b'}$ y R^c puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); haloalcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cada R^b , $R^{b'}$ y R^c puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye 5 opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cada R^b , $R^{b'}$ y R^c puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_3 ; haloalcoxi de C_1-C_3 ; ciano; $-C(O)R^i$ (por ejemplo, $-C(O)$ (heterociclilo incluyendo 3-20 átomos); alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo de C_1-C_4 (por 10 ejemplo, perhaloalquilo de C_1-C_4 , por ejemplo, perfluoroalquilo de C_1-C_4), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$); o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cada R^b , $R^{b'}$ y R^c puede ser, independientemente uno del otro, F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; - 15 $C(O)$ (morfolino); CH_3 ; CH_3 sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$); CF_3 ; $-C(O)OH$; o $-C(O)OCH_3$.

En algunas modalidades, cuando B es como se describió en (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B'), B pueden tener la fórmula (IV):



25 en donde W puede ser NR^i , O, S o está ausente;

j puede ser 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cada R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); haloalcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); ciano; $-C(O)R^i$; haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); alquilo o C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

10 En algunas modalidades, W puede ser NR^j , O o S. En ciertas modalidades, R^j puede ser hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, alquilo de C_1-C_3). En ciertas modalidades, R^j puede ser hidrógeno y W es NH.

En algunas modalidades, j puede ser 0 ó 1. En
15 ciertas modalidades, j puede ser 1.

En algunas modalidades, cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En ciertas modalidades, cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno; halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4}
25 y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno;

halo; NO₂; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₃; haloalcoxi de C₁-C₃; ciano; -C(O)Rⁱ (por ejemplo, -C(O)(heterociclilo incluyendo 3-20 átomos); alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄ (por ejemplo, perhaloalquilo de C₁-C₄, por ejemplo, 5 perfluoroalquilo de C₁-C₄), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R (por ejemplo, -C(O)OH o -C(O)OCH₃); o

-C(O)ORⁱ.

En algunas modalidades, cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} 10 y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno; F; Cl; Br; OH; OCH₃; OCF₃; -C(O)(morfolino); CH₃; CH₃ sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, -C(O)OH o -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; o

-C(O)OCH₃.

15 En algunas modalidades, cualquiera de 1, 2, 3 ó 4 de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO₂; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃); haloalcoxi de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃); ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) o 20 haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a; o -C(O)ORⁱ; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de 1, 2, 3 ó 4 25 de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente uno

del otro, halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₆; haloalcoxi de C₁-C₆; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a; o -C(O)ORⁱ; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

- 5 En algunas modalidades, cualquiera de 1, 2, 3 ó 4 de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₃; haloalcoxi de C₁-C₃; ciano; -C(O)Rⁱ (por ejemplo, -C(O)(heterociclilo incluyendo 3-20 átomos); alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-
10 C₄ (por ejemplo, perhaloalquilo de C₁-C₄, por ejemplo, perfluoroalquilo de C₁-C₄), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, -C(O)OH o -C(O)OCH₃); o -C(O)ORⁱ; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

- En algunas modalidades, cualquiera de 1, 2, 3 ó 4
15 de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} puede ser, independientemente uno del otro, F; Cl; Br; OH; OCH₃; OCF₃; -C(O)(morfolino); CH₃; CH₃ sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, -C(O)OH o -C(O)OCH₃); CF₃; -C(O)OH; o -C(O)OCH₃; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

- 20 En ciertas modalidades, cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} puede ser otro que hidrógeno.

- En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} (por ejemplo, R^{b1} o R^{b5}; R^{b2} o R^{b4}; o R³) puede ser halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆,
25 C₁-C₃); haloalcoxi de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃); ciano;

-C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a; o -C(O)ORⁱ; y los otros cuatro pueden ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} (por ejemplo, R^{b1} o R^{b5}; R^{b2} o R^{b4}; o R³) puede ser halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₆; haloalcoxi de C₁-C₆; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a; o -C(O)ORⁱ; y los otros cuatro pueden ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} (por ejemplo, R^{b1} o R^{b5}; R^{b2} o R^{b4}; o R³) puede ser halo; NO₂; hidroxil; alcoxi de C₁-C₃; haloalcoxi de C₁-C₃; ciano; -C(O)Rⁱ (por ejemplo, -C(O)(heterociclilo incluyendo 3-20 átomos); alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄ (por ejemplo, perhaloalquilo de C₁-C₄, por ejemplo, perfluoroalquilo de C₁-C₄), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, -C(O)OH o -C(O)OCH₃); o -C(O)ORⁱ; y los otros cuatro pueden ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} (por ejemplo, R^{b1} o R^{b5}; R^{b2} o R^{b4}; o R³) puede ser F; Cl; Br; OH; OCH₃; OCF₃; -C(O)(morfolino); CH₃; CH₃ sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, -C(O)OH o -C(O)OCH₃);

CF_3 ; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; y los otros cuatro pueden ser hidrógeno.

En algunas modalidades, $\text{R}^{\text{b}3}$ puede ser alquilo de C_1 - C_4 sustituido con 1 de R^{a} y cada uno de $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{R}^{\text{b}4}$ y $\text{R}^{\text{b}5}$ puede ser hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{a} puede ser $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$, en la que R puede ser hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 (por ejemplo, CH_3). En ciertas modalidades, $\text{R}^{\text{b}3}$ puede ser $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$. En ciertas modalidades, $\text{R}^{\text{b}3}$ puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$ (por ejemplo, COOH).

En algunas modalidades, $\text{R}^{\text{b}2}$ puede ser haloalquilo de C_1 - C_4 (por ejemplo, perhaloalquilo de C_1 - C_4 , por ejemplo, de perfluoroalquilo de C_1 - C_4 , por ejemplo, CF_3); o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$ (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ (heterociclilo incluyendo 3-20 átomos), por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ (morfolino)); o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$ (por ejemplo, COOH); y cada uno de $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{b}4}$ y $\text{R}^{\text{b}5}$ puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, $\text{R}^{\text{b}1}$ puede ser halo (por ejemplo, Cl) o haloalcoxi de C_1 - C_6 (por ejemplo, OCF_3) y cada uno de $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{b}4}$ y $\text{R}^{\text{b}5}$ puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de dos de $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{b}4}$ y $\text{R}^{\text{b}5}$ ($\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{R}^{\text{b}2}$; $\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$; $\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{R}^{\text{b}4}$; $\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{R}^{\text{b}5}$; $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$; $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}4}$; $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}5}$; etc., por ejemplo, $\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{R}^{\text{b}2}$; $\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{R}^{\text{b}4}$; o $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$) puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 a hidroxilo; alcoxi de C_1 - C_{10} (por ejemplo, C_1 - C_6 , C_1 - C_3); haloalcoxi de C_1 - C_{10} (por ejemplo, C_1 - C_6 , C_1 - C_3); ciano; -

$C(O)R^i$; alquilo C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y los otros tres pueden ser 5 hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de dos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro, 10 halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^i$; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de dos de R^{b1} , 15 R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_3 ; haloalcoxi de C_1-C_3 ; ciano; $-C(O)R^i$ (por ejemplo, $-C(O)$ (heterociclilo incluyendo 20 3-20 átomos); alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, perhaloalquilo de C_1-C_4 , por ejemplo, perfluoroalquilo de C_1-C_4), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$); o $-C(O)OR_3$; y el otro(s) puede ser 25 hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de dos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro,

5 F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-C(O)(\text{morfolino})$; CH_3 ; CH_3 sustituido con 1 a 2 de R (por ejemplo, $-C(O)OH$ o $-C(O)OCH_3$); CF_3 ; $-C(O)OH$; o $-C(O)OCH_3$; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b4} ambos pueden ser

10 alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3), R^{b4} puede ser halo (por ejemplo, F, Cl) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

15 En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b4} ambos pueden ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, F, Br); R^{b4} puede ser alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) o haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3) o

20 alcoxi de C_1-C_3 (por ejemplo, OCH_3) o halo (por ejemplo, Br); y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser alcoxi de C_1-C_3 (por ejemplo, OCH_3), R^{b4} puede ser halo (por ejemplo, Br) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

25 En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b2} ambos pueden ser

alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, F, Cl), R^{b2} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En ciertas modalidades, R^{b2} y R^{b3} ambos pueden ser halo (por ejemplo, Cl) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b2} puede ser halo (por ejemplo, F, Cl), R^{b3} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3) y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b2} y R^{b3} puede ser cada uno, independientemente, alcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCH_3) o $-C(O)OR$ (por ejemplo, $COOH$); y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b5} ambos pueden ser halo (por ejemplo, cloro) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b4} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, cloro), R^{b3} puede ser $-C(O)OR^1$ (por ejemplo, $COOH$) y cada uno de R^{b2} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

Cuando B es como se describió en (i-B), (ii-B), (iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B')), B puede ser también $W-(CH_2)_j$ - (arilo bicíclico o tricíclico) o $W-(CH_2)_j$ - (heteroarilo), en donde W y j puede ser como se

describió en otra parte para la Fórmula (IV).

B puede ser $\text{-NH-CH}_2\text{-naftilo}$ (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 1 ó 2 del anillo naftilo y el anillo naftilo puede sustituirse opcionalmente en una o 5 más posiciones, por ejemplo, con 1 a 5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c).

En algunas modalidades, B puede ser $\text{-NH-CH}_2\text{-indolilo}$ o $\text{-O-CH}_2\text{-indolilo}$ (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 2 ó 7 del anillo indol y el 10 anillo indol puede ser sustituido opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1 a 5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c , por ejemplo, en la posición 1 con CH_3 y/o en la posición 5 con halo (por ejemplo, fluoro) y/o en la posición 3 con COOR^i (por ejemplo, COOH)).

En algunas modalidades, B puede ser $\text{-NH-CH}_2\text{-benzotienilo}$ (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 2 ó 3 del anillo benzotienilo y el anillo benzotienilo puede ser sustituido opcionalmente en una o más 15 posiciones, por ejemplo, con 1 a 5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c , por ejemplo, en la posición 3 con alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ (por ejemplo, CH_3) o en la posición 4 con haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por ejemplo, CF_3)).

En algunas modalidades, B puede ser $\text{-C(O)NR}^g\text{R}^h$; -C(O)R^i ; $\text{-NR}^j\text{C(O)R}^i$; $\text{-NR}^j\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$; o $\text{-S(O)}_n\text{R}^k$.

En algunas modalidades, R^j puede ser hidrógeno o 25

alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, alquilo de C_1-C_3). En ciertas modalidades, R^j puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cada uno de R^i y R^k puede ser, independientemente uno del otro, arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; o aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c . En ciertas modalidades, $R^{b'}$ y $R^{c'}$ pueden ser cada uno, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxil; alcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); ciano; -
 15 $C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o $-C(O)OR^i$.

En algunas modalidades, cada uno de R^i y R^k puede ser, independientemente uno del otro, arilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o aralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) opcionalmente sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c . En ciertas modalidades, $R^{b'}$ y R^c puede ser
 25

cada uno, independientemente uno del otro, halo; NO₂; hidroxí; alcoxi de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃); ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃), cada uno de
5 los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a; o -C(O)ORⁱ.

En algunas modalidades, uno de R^g o R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo) incluyendo 5-16 (por
10 ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^{b'}; o aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
15 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c. En ciertas modalidades, R^{b'} y R^c puede ser cada uno, independientemente uno del otro, halo; NO₂; hidroxí; C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) alcoxi; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por
20 ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a; o -C(O)ORⁱ.

En algunas modalidades, uno de R^g o R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo de C₆-C₁₈ (por ejemplo,
25 C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 10

(por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; o aralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$. En ciertas modalidades, $R^{b'}$ y R^c puede ser cada uno, 5 independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); ciano; $-C(O)R^i$; alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-10 2, 1) de R^a ; o $-C(O)OR$.

En algunas modalidades, B puede ser alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales es 15 opcionalmente sustituido con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a .

En algunas modalidades, B puede ser alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a .

En algunas modalidades, B puede ser alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente 20 con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a .

En algunas modalidades, B puede ser alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a .

25 En algunas modalidades, B puede ser alquilo de C_1-C_6

(por ejemplo, C₁-C₃) sustituido opcionalmente con 1-3 (por ejemplo, 1-2, 1) de R^a.

En algunas modalidades, B puede ser alquilo de C₁-C₃ sustituido opcionalmente con 1-2 (por ejemplo, 1) de R^a.

- 5 Cuando B es alquilo de C₁-C₂₀ (por ejemplo, C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a, cada R^a puede ser, independientemente uno del otro, NR^gR^h; ariloxi o heteroariloxi de C₆-C₁₃ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo)
- 10 incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b; aralcoxi o heteroaralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada
- 15 uno de los cuales es sustituido opcionalmente con 1 a 10 R^c; tioariloxi o tiheteroariloxi de C₆-C₁₈ (por ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo) incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 a 10 de R^b; o tioaralcoxi o tiheteroaralcoxi de C₇-C₂₀ (por ejemplo, C₇-C₁₆, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀)
- 20 incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c. En ciertas modalidades, B puede ser alquilo de C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 de R^a (por ejemplo, B puede ser un grupo CH₃
- 25 sustituido).

En algunas modalidades, R^a puede ser un alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, B puede ser un grupo CH_3 sustituido) sustituido con NR^gR^h . Por ejemplo, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b . En algunas modalidades, uno de R y R puede ser hidrógeno y el otro puede ser un grupo fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-3) R^b (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) opcionalmente sustituido con 1 de R^a (por ejemplo, $COOH$)). Por ejemplo, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser un anillo fenilo en el cual una posición *ortho*, una posición *meta* y la posición *para* son cada uno sustituido con una combinación de CH_3 y grupos $CH_2C(O)OH$.

Otras modalidades pueden incluir una o más de las siguientes características (por ejemplo, las varias modalidades descritas anteriormente para R^2 pueden ser también combinadas con una o más de las siguientes características).

En algunas modalidades, R^1 puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^1 puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1

a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(iii) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
5 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(iv) arilo o heteroarilo de C_6-C_{15} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
10 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o
15 $P(O)(OR^g)(OR^h)$.

En algunas modalidades, R^1 puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo,
20 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(iii) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{16} (por ejemplo, C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-16 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
25 opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(iv) arilo o heteroarilo de C_6-C_{10} incluyendo 5-10 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

En algunas modalidades, R^1 puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1-10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^a ; o

(iii) arilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b ; o

(iv) aralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

En algunas modalidades, R^1 puede ser:

(ii) alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(iii) arilo de C_6-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b ; o

(iv) aralquilo de C_7-C_{16} (por ejemplo, C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

10 En algunas modalidades, R^1 puede ser alquilo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a .

En algunas modalidades, R^1 puede ser alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a .

En algunas modalidades, R^1 puede ser alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3) sustituido opcionalmente con 1-3 (por ejemplo, 1-2, 1) de R^a .

En algunas modalidades, R^1 puede ser CH_3 .

20 En algunas modalidades, R^1 puede ser arilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{1p} , fenilo), sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b .

En algunas modalidades, R^1 puede ser arilo de C_6-C_{10} (por ejemplo, fenilo), sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b .

En algunas modalidades, R^1 puede ser fenilo.

En algunas modalidades, R^1 puede ser fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b .

En algunas modalidades, cuando R^1 es fenilo
5 sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b , cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), haloalquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), alcoxí de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), haloalcoxí de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), halo, NO_2 , NR^gR^h o ciano.

10 En algunas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), haloalquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), alcoxí de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), halo, NO_2 , NR^gR^h o ciano.

En algunas modalidades, cada R^b puede ser,
15 independientemente uno del otro, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, haloalquilo de C_1-C_3 que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos (por ejemplo, fluoro) o perhaloalquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, perfluoroalquilo de C_1-C_3)); alcoxí de C_1-C_3 , halo, NO_2 , NH_2 o ciano.

20 En algunas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, haloalquilo de C_1-C_3 que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos (por ejemplo, fluoro) o perhaloalquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, perfluoroalquilo de C_1-C_3)); o alcoxí de C_1-C_3
25 (por ejemplo, compuesto de la fórmula (I) en donde R es

fenilo sustituido (por ejemplo, meta-sustituido) con $-NR^h$ $C(O)NR^h$.

En algunas modalidades, R^1 puede ser aralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) sustituido
5 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c .

En algunas modalidades, R^1 puede ser aralquilo de C_7-C_{12} sustituido opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c .

10 En algunas modalidades, R^1 puede ser bencilo.

En algunas modalidades, R^1 puede ser $-C(O)R^i$, en las cuales R^i puede ser arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
15 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^b . En ciertas modalidades, R^i puede ser fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 de R^b . En ciertas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), haloalquilo de C_1-C_6 (por
20 ejemplo, C_1-C_3), alcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), haloalcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3), halo, NO_2 , NR^h o ciano. En ciertas modalidades, cada R^b puede ser, independientemente uno del otro, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, haloalquilo de C_1-C_3 que tiene 1, 2, 3,
25 4 ó 5 halógenos (por ejemplo, fluoro) o perhaloalquilo de C_1-

C₃ (por ejemplo, perfluoroalquilo de C₁-C₃)); alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halo, NO₂, NH₂ o ciano.

En algunas modalidades, cada uno de R³, R⁴ y R⁵ puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro). En ciertas modalidades, cada uno de R³, R⁴ y R⁵ puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R⁶ puede ser hidrógeno, halo, alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃).

10 En algunas modalidades, R⁶ puede ser hidrógeno, halo, alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆.

En algunas modalidades, R⁶ puede ser hidrógeno, halo, alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃.

15 En algunas modalidades, R⁶ puede ser hidrógeno, Br, Cl, CH₃ o CF₃.

En algunas modalidades, R⁶ puede ser halo, alquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃) o haloalquilo de C₁-C₁₀ (por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₃).

20 En algunas modalidades, R⁶ puede ser halo, alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆.

En ciertas modalidades, R⁶ puede ser halo, alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃.

En ciertas modalidades, R⁶ puede ser Br, Cl, CH₃ o CF₃.

25 En algunas modalidades, R⁶ puede ser Br o Cl.

En ciertas modalidades, R^6 puede ser Cl.

En algunas modalidades, R^6 puede ser CH_3 .

En algunas modalidades, R^6 puede ser CF_3 .

En algunas modalidades, R^6 puede ser hidrógeno.

- 5 En algunas modalidades, cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 puede ser, independientemente uno del otro:

- (i) hidrógeno, halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se
- 10 sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
- 15 $R^{b'}$; aralcoxi o heteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; cicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) o
- 20 halocicloalcoxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^e ; cicloalquenoiloxi de C_3-C_{20} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), heterocicloiloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos o
- 25 heterocicloalquenoiloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-

12, 3-8) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
 de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-
 C_6 , C_1-C_3) o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{10} , C_1-C_6 ,
 5 C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; tioariloxi
 o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} ,
 fenil) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-10, 5-6) átomos,
 cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10
 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de $R^{b'}$; tioaralcoxi o
 tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10})
 incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada
 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por
 ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^e ; tiocicloalcoxi de C_3-
 15 C_{16} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8) o tiohalocicloalcoxi de
 C_3-C_{16} (por ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), cada uno de los
 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-
 5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^f ; de tiocicloalqueniloxi C_3-C_{20} (por
 ejemplo, C_3-C_{16} , C_3-C_{12} , C_3-C_8), tioheterocicliloxi incluyendo
 20 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos o
 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16,
 3-12, 3-8) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
 opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
 de R^f ; ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; -
 25 $OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; -

$\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; $-\text{NR}^j\text{S}(\text{O})_n\text{R}^i$; $\text{C}(\text{NR}^n)\text{R}^i$; o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^h)$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_3$) o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_3$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o

(iii) cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$) o halocicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$), sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$), heterociclilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 (por ejemplo, 3-16, 3-12, 3-8) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

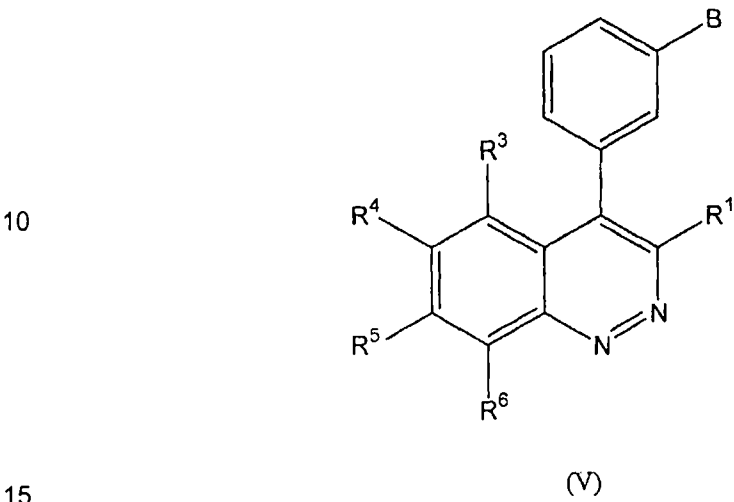
(v) alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ (por ejemplo, $\text{C}_7\text{-C}_{16}$, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$) incluyendo 6-20 (por ejemplo, 6-14, 6-12, 6-10) átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, fenilo) incluyendo 5-16 (por ejemplo, 5-14, 5-

10, 5-6) átomos, cada uno de los cuales se sustituye
opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1)
de R^{b'}.

En algunas modalidades, los moduladores de LXR a
5 base de cinolina pueden tener la fórmula (V):



en la cual R^{b1}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} y B son como se
definieron arriba para los compuestos que tienen la fórmula
(V).

En algunas modalidades, R¹ puede ser alquilo de C₁-
20 C₂₀ (por ejemplo, C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₃) sustituido opcionalmente
con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5,1-4,1-3,1-2, 1) de R^a. En
ciertas modalidades, R¹ puede ser CH₃.

En algunas modalidades, R¹ puede ser C₆-C₁₈ (por
ejemplo, C₆-C₁₄, C₆-C₁₀, fenilo) arilo sustituido opcionalmente
25 con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R¹. En

00003

ciertas modalidades, R^1 puede ser fenilo.

En algunas modalidades, R^1 puede ser aralquilo de C_7-C_{20} (por ejemplo, C_7-C_{16} , C_7-C_{12} , C_7-C_{10}) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de

5 R^1 . En ciertas modalidades, R^1 puede ser bencilo.

R^1 puede ser H.

En algunas modalidades, R^6 puede ser hidrógeno, halo, alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3). En ciertas

10 modalidades, R^6 puede ser hidrógeno, Br, Cl, CH_3 o CF_3 .

En algunas modalidades, cada uno de R^3 , R^4 y R^5 puede ser, independientemente uno del otro, hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro). En ciertas modalidades, cada uno de R^3 , R^4 y R^5 puede ser hidrógeno.

15 En algunas modalidades, B puede ser hidrógeno, NH_2 o OH.

En algunas modalidades, B pueden tener la fórmula (III), en la cual uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser arilo de C_6-C_{18} (por ejemplo, C_6-C_{14} , C_6-C_{10} , fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 10 (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^p . Por ejemplo, uno de R^g y R^h puede ser hidrógeno y el otro puede ser fenilo.

En algunas modalidades, B pueden tener la fórmula (IV), en la cual W puede ser NH, O, o S, j puede ser 1 y cada
25 uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} pueden ser como se definieron en

otra parte.

En algunas modalidades, cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno. En ciertas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (por ejemplo, R^{b1} o R^{b5} ; R^{b2} o R^{b4} ; o R^3) o cualesquiera dos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); haloalcoxi de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3); ciano; $-C(O)R^1$; alquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3) o haloalquilo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_3), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 (por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2, 1) de R^a ; o $-C(O)OR^1$; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxí; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; ciano; $-C(O)R^1$; alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de R^a ; o $-C(O)OR^1$; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y

R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$; haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ (heterociclilo incluyendo 3-20 átomos); alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por ejemplo, perhaloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, por ejemplo, perfluoroalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$); o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

10 En algunas modalidades, cualquiera de uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} (R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b3} ; R^{b1} y R^{b4} ; R^{b1} y R^{b5} ; R^{b2} y R^{b3} ; R^{b2} y R^{b4} ; R^{b2} y R^{b5} ; etc., por ejemplo, R^{b1} y R^{b2} ; R^{b1} y R^{b4} ; o R^{b2} y R^{b3}) puede ser, independientemente uno del otro, F; Cl; Br; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $-\text{C}(\text{O})$ (morfolino); CH_3 ; CH_2 sustituido con 1 a 2 de R^a (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$); CF_3 ; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; y el otro(s) puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b3} puede ser alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con 1 de R^a y cada uno de R^{b1} , R^{b2} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno. En ciertas modalidades, R^a puede ser $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, en la cual R^{b5} puede ser hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ (por ejemplo, CH_3). En ciertas modalidades, R^a puede ser $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$. En ciertas modalidades, R^{b3} puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ (por ejemplo, $-\text{COOH}$).

En algunas modalidades, R^{b3} puede ser C_1-C_4 haloalquilo (por ejemplo, perhaloalquilo de C_1-C_4 , por ejemplo, perfluoroalquilo de C_1-C_4 , por ejemplo, CF_3); o $-C(O)R^i$ (por ejemplo, $-C(O)$ (heterociclilo incluyendo 3-20
5 átomos), por ejemplo, $-C(O)$ (morfolino)); o $-C(O)OR^i$ (por ejemplo, $COOH$); y cada uno de R^{b1} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, Cl) o haloalcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCF_3) y cada
10 uno de R^{b1} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b4} ambos pueden ser alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser haloalquilo de
15 C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3), R^{b4} puede ser halo (por ejemplo, F , Cl) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En ciertas modalidades, R^{b1} y R^{b4} ambos pueden ser C_1-C_4 haloalquilo (por ejemplo, CF_3) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

20 En algunas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, F , Br); R^{b4} puede ser alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) o haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3), o alcoxi de C_1-C_3 (por ejemplo, OCH_3) o halo (por ejemplo, Br); y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

25 En algunas modalidades, R^{b1} puede ser alcoxi de C_1-

C_3 (por ejemplo, OCH_3), R^{b4} puede ser halo (por ejemplo, Br) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b2} ambos pueden ser alquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CH_3) y cada uno de R^3 , R^4 y R^5 puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, F, Cl), R^{b2} puede ser C_1-C_4 haloalquilo (por ejemplo, CFA y cada uno de R^3 , R^4 y R^5 puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b2} y R^{b3} ambos pueden ser halo (por ejemplo, Cl) y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b2} puede ser halo (por ejemplo, F, Cl), R^{b3} puede ser haloalquilo de C_1-C_4 (por ejemplo, CF_3) y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b2} y R^{b3} puede ser cada uno, independientemente, alcoxi de C_1-C_6 (por ejemplo, OCH_3) o $-C(O)OR$ (por ejemplo, $COOH$); y cada uno de R^{b1} , R^{b4} y R^{b5} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} y R^{b5} ambos pueden ser halo (por ejemplo, cloro) y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b4} puede ser hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{b1} puede ser halo (por ejemplo, cloro), R^{b3} puede ser $-C(O)OR^1$ (por ejemplo, $COOH$) y cada uno de R^2 , R^4 y R^5 puede ser hidrógeno.

Cuando B es como se describió en (i-B), (ii-B),

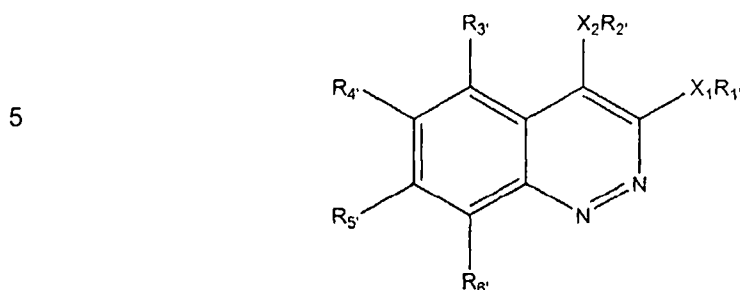
(iii-B), (iv-B), (i-B'), (ii-B'), (iii-B'), (iv-B')), B puede ser también $W-(CH_2)_j$ -(arilo bicíclico o tricíclico) o $W-(CH_2)_j$ -(heteroarilo), en la cual W y j puede ser como se describió en otra parte para la Fórmula (IV).

5 B puede ser $-NH-CH_2$ -naftilo (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 1 ó 2 del anillo naftilo y el anillo naftilo puede sustituirse opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1 a 5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c).

10 En algunas modalidades, B puede ser $-NH-CH_2$ -indolilo o $-O-CH_2$ -indolilo (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 2 ó 7 del anillo indol y el anillo indol puede ser sustituido opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1 a 5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 R^c por ejemplo, en la posición 1 con CH_3 y/o en la posición 5 con halo (por ejemplo, fluoro) y/o en la posición 3 con $COOR^i$ (por ejemplo, $COOH$)).

En algunas modalidades, B puede ser $-NH-CH_2$ -benzotienilo (por ejemplo, el grupo metileno puede fijarse a la posición 2 ó 3 del anillo benzotienilo y el anillo benzotienilo puede ser sustituido opcionalmente en una o más posiciones, por ejemplo, con 1 a 5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1 de R^c , por ejemplo, en la posición 3 con alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, CH_3) o en la posición 4 con C_1-C_4 haloalquilo (por ejemplo, CF_3)).

En algunas modalidades, los moduladores de LXR a base de cinolina pueden tener la fórmula (VI):



(VI)

10

en las cuales X_1 , R_1' , X_2 , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' , R_6' pueden ser como se definieron en otra parte.

En ciertas modalidades:

X_1 puede ser un enlace, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)_t-$, $-NR_8-$
 15 o $-CR_8R_9-$.

R_1' puede ser alquilo de C_1 a C_6 , fenilo o fenilo sustituido independientemente uno o más de los grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alquenilo de C_2 a C_4 , alquinilo de C_2 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_3 ,
 20 perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , halógeno, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-CN$, $-OH$ y alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, o

R_1' puede ser un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piridina, tiofeno, bencisoxazol, benzotiofeno, oxadiazol, pirrol, pirazol y furano, cada uno
 25 de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno a tres

grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , halógeno, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-CN$ y alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores.

5 X_2 puede ser un enlace o $-CH_2-$.

R_2 puede ser fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituido independientemente por uno o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , hidroxilo, fenilo, acilo, halógeno, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$,
 10 perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)NR_{11}A$, $-C\equiv CR_8$, $-CH=CHR_8$, $-W'A$, $-C\equiv CA$, $-CH=CHA$, $-W'YA$, $-W'YNR_{11}-A$, $-W'YR_{10}$, $-W'Y(CH_2)_3A$, $-W'CHR_{11}(CH_2)_3A$, $-W'(CH_2)_3A$, $W'(CH_2)_3R_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_3R_{10}$, $-CHR_{11}W'(CH_2)_3A$, $-CHR_{11}NR_{12}YA$, $-CHR_{11}NR_{12}YR_{10}$,
 15 pirrol, o

R_2 puede ser un heterociclo seleccionado de piridina, pirimidina, tiofeno, furano, benzotiofeno, indol, benzofurano, bencimidazol, benzothiazol, benzoxazol y quinolina, cada uno de los cuales se puede sustituir
 20 opcionalmente con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , hidroxilo, fenilo, acilo, halógeno, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)NR_{11}A$, $-C\equiv CR_8$, $-CH=CHR_8$, $-W'A$, $-C\equiv CA$, $-CH=CHA$,
 25 $-W'YA$, $-W'YNR_{11}-A$, $-W'YR_{10}$, $-W'Y(CH_2)_3A$, $-W'CHR_{11}(CH_2)_3A$, $-$

$W' (CH_2)_j A$, $W' (CH_2)_j R_{10}$, $-CHR_{11}W' (CH_2)_j R_{10}$, $-CHR_{11}W' (CH_2)_j A$, $-CHR_{11}NR_{12}YA$, $-CHR_{11}NR_{12}YR_{10}$.

W' puede ser un enlace, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_{11}-$ o $N(COR_{12})-$.

5 Y puede ser $-CO-$, $-S(O)_2-$, $-CONR_{13}$, $-CONR_{13}CO-$, $-CONR_{13}SO_2-$, $-C(NCN)-$, $-CSNR_{13}$, $-C(NH)NR_{13}$ o $-C(O)O-$.

j puede ser 0 a 3.

t puede ser 0 a 2.

A puede ser fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o
 10 fenilo sustituido por uno o cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C_1 a C_3 , alquenilo de C_2 a C_4 , alquinilo de C_2 a C_4 , acilo, alcoxi de C_1 a C_3 , hidroxilo, halógeno, $-CN$, NO_2 , $-CO_2R_{11}$, $-CH_2CO_2R_{11}$, fenilo, fenoxi, perfluoroalcoxi de C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , $-NR_{10}R_{11}$, $-CH_2NR_{10}R_{11}$, $-SR_{11}$, alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, alquilo de C_1 a C_6 sustituido con 1 a 2 grupos OH y alcoxi de C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 fluores; o

A puede ser un heterociclo seleccionado de pirrol,
 20 piridina, pirimidina, tiofeno, furano, quinolina, oxazol, tiazol, imidazol, isoxazol, indol, benzo[1,3]-dioxol, benzo[1,2,5]-oxadiazol, isocromen-1-ona y 3-H-isobenzofiran-1-ona, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente por uno a tres grupos independientemente
 25 seleccionados de halógeno, alquilo de C_1 a C_3 , acilo, alcoxi

de C₁ a C₃, hidroxilo, halógeno, -CN, NO₂, perfluoroalquilo de C₁ a C₃, -NR₁₀R₁₁, -CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁, alquilo de C₁ a C₆ sustituido con 1 a 5 fluores y alcoxi de C₁ a C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 fluores.

5 R₃, R₄, R₅, puede ser cada uno, independientemente, -H.

R₆ puede ser alquilo de C₁ a C₄, perfluoroalquilo de C₁ a C₄ o halógeno.

10 Cada R₈ puede ser independientemente -H o alquilo de C₁ a C₂.

Cada R₉ puede ser independientemente -H o alquilo de C₁ a C₂.

Cada R₁₀ puede ser independientemente -H, alquilo de C₁ a C₇, alqueno de C₂ a C₇ o cicloalquilo de C₃ a C₇;

15 Cada R₁₁ puede ser independientemente -H o alquilo de C₁ a C₃.

Cada R₁₂ puede ser independientemente -H o alquilo de C₁ a C₃.

En ciertas modalidades:

20 X₁ puede ser un enlace, -C(O)- o -CR₈R₉-.

R₁ puede ser fenilo sustituido independientemente uno o más de los grupos independientemente seleccionados de alquilo de C₁ a C₃, alqueno de C₂ a C₄, alquino de C₂ a C₄, alcoxi de C₁ a C₃, perfluoroalquilo de C₁ a C₃, halógeno, -NO₂,
25 -NR₈R₉, -CN, -OH y alquilo de C₁ a C₃ sustituido con 1 a 5

fluores, o

R_1 puede ser un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piridina, tiofeno y furano, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno a tres grupos
5 independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, CN y alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores,

X_2 puede ser un enlace.

R_2 puede ser fenilo sustituido independientemente
10 por uno o cuatro grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , alquilo de C_1 a C_3 sustituido con 1 a 5 fluores, $-\text{C}\equiv\text{CR}_8$, $-\text{CH}=\text{CHR}_8$, $-\text{W}'\text{A}$, $-\text{C}\equiv\text{CA}$, $\text{W}'\text{YA}$, $-\text{W}'\text{Y}(\text{CH}_2)_j\text{A}$, $-\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{A}$, $-\text{W}'\text{CHR}_{11}(\text{CH}_2)_j\text{A}$ y $-\text{CHR}_{11}\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{A}$.

15 En ciertas modalidades:

X_1 puede ser un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_t-$, $-\text{NR}_8-$, $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ o $-\text{CR}_8(\text{OR}_9)-$.

R_1 puede ser alquilo de C_1 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 , alquinilo de C_2 a C_6 , cicloalquilo de C_3 a C_8 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 ,
20 CN , fenilo o fenilo sustituido por uno o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_2 , halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CN}$ y alquilo de C_1 a C_2 sustituido con 1 a 3 fluores,
o

25 R_1 puede ser un heterociclo seleccionado de

piridina, tiofeno y furano, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , perfluoroalquilo de C_1 a C_2 , halógeno, $-\text{NO}_2$, -

5 NR_8R_9 , $-\text{CN}$ y alquilo de C_1 a C_2 sustituido con 1 a 3 fluores.

X_2 puede ser un enlace o $-\text{CH}_2-$.

R_2 puede ser fenilo sustituido por -

$\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{W}'(\text{CR}_{18}\text{R}_{19})\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, -

$(\text{CH}_2)_j\text{W}'\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{CH}=\text{CHA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, -

10 $\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ o $-\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ y opcionalmente sustituido más con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_2 , perfluoroalquilo de C_1 a C_2 , halógeno y $-\text{CN}$, o

R_2 puede ser un heterociclo seleccionado de

15 piridina, pirimidina, tiofeno y furano, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente por $\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{W}'(\text{CR}_{18}\text{R}_{19})\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{W}'\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, -

$\text{CH}=\text{CHA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$, $-\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ o -

$\text{W}'(\text{CH}_2)_j\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$

20 W puede ser un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, -

$\text{NR}_{11}-$ o $\text{N}(\text{COR}_{12})-$,

j puede ser 0 a 3.

K puede ser 0 a 3

t puede ser 0 a 2.

25 D puede ser un enlace, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, fenilo, $-\text{O}-$,

-NH-, -S-, -CHR₁₄-, -CR₁₄R₁₅-, -OCHR₁₄-, -OCR₁₄R₁₅- o -
CH(OH)CH(OH)-.

p puede ser 0 a 3.

Z puede ser -CO₂R₁₁, -CONR₁₀R₁₁, -C(=NR₁₀)NR₁₁R₁₂, -
5 CONH₂NH₂, -CN, -CH₂OH, -NR₁₅R₁₇, CONHCH(R₂₀)CO₁₂, ftalamida,
pirrolidin-2,5-diona, tiazolidin-2,4-diona, tetrazolilo,
pirrol, aminas de C₁ a C₇, aminas cíclicas de C₃ a C₇ o
alquilo de C₁ a C₃ sustituido con uno a dos grupos OH; en
donde el pirrol es opcionalmente sustituido con uno o dos
10 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
consiste en -CO₂CH₃, -CO₂H, -COCH₃ y -CN; en donde las aminas
de C₁ a C₇ son opcionalmente sustituidas con uno a dos
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
consiste en -OH, halógeno, -OCH₃ y -C=CH; y en donde las
15 aminas cíclicas de C₃ a C₇ son opcionalmente sustituidas con
uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del
grupo que consiste en -OH -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃ y -CONH₂.

A puede ser fenilo o fenilo sustituido por uno o
cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno,
20 acilo, alquilo de C₁ a C₃, alcoxi de C₁ a C₃, hidroxilo,
halógeno, -CN, -NO₂, perfluoroalquilo de C₁ a C₃, -NR₁₀R₁₁, -
CH₂NR₁₀R₁₁, -SR₁₁ y alquilo de C₁ a C₂ sustituido con 1 a 3
fluores; o

A puede ser un heterociclo seleccionado de pirrol,
25 piridina, pirimidina, tiofeno, indol, oxazol y furano, que

puede ser sustituido sustituido opcionalmente por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, acilo, alquilo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , hidroxilo, $-CN$, $-NO_2$, perfluoroalquilo de C_1 a C_3 , $-NR_{10}R_{11}$, $-CH_2NR_{10}R_{11}$, $-SR_{11}$ y

5 alquilo de C_1 a C_2 sustituido con 1 a 3 fluores.

R_3 , R_4 , R_5 pueden ser $-H$.

R_6 puede ser hidrógeno, alquilo de C_1 a C_4 , perfluoroalquilo de C_1 a C_4 o halógeno.

Cada R_8 puede ser independientemente $-H$ o alquilo

10 de C_1 a C_2 .

Cada R_9 puede ser independientemente $-H$ o alquilo de C_1 a C_2 .

Cada R_{10} es independientemente $-H$ o alquilo de C_1 a C_3 .

15 Cada R_{11} es independientemente $-H$ o alquilo de C_1 a C_3 ; o

R_{10} y R_{11} , cuando se unen al mismo átomo, junto con el átomo forman: (i) un anillo saturado de 5 a 7 miembros, sustituido opcionalmente por 1 a 2 grupos independientemente

20 seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , OH y alcoxi de C_1 - C_3 , o

(ii) un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, sustituido opcionalmente por 1 a 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1 a C_3 , OH y alcoxi de C_1 - C_3 ;

25 Cada R_{12} es independientemente $-H$ o alquilo de C_1 a

C₃.

Cada R₁₄ y R₁₅ son, independientemente, alquilo de C₁ a C₇, cicloalquilo de C₃ a C₈, alquenilo de C₂ a C₇, alquinilo de C₂ a C₇, -OH, -F, arilalquilo de C₇ a C₁₄, en donde el
 5 arilalquilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de NO₂, alquilo de C₁ a C₆, perhaloalquilo de C₁ a C₃, halógeno y alcoxi de C₁ a C₃ o R₁₄ y R₁₅ junto con el átomo al cual están unidos pueden formar un anillo saturado de 3 a 7 miembros.

10 Cada R₁₆ y R₁₇ puede ser, independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁ a C₃, alquenilo de C₁ a C₃, alquinilo de C₁ a C₃ o cicloalquilo de C₃ a C₈, en donde el alquilo de C₁ a C₃ es opcionalmente sustituido con un grupo OH; o

R₁₆ y R₁₇, junto con el átomo al cual están unidos,
 15 pueden formar un heterociclo de 3 a 8 miembros el cual es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁ a C₃, -OH, CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃ y -CONH₂.

Cada R₁₈ y R₁₉ es, independientemente alquilo de C₁ a
 20 C₃.

En ciertas modalidades:

X₁ puede ser un enlace, -C(O) - o -CR₈R₉-.

R₁ puede ser alquilo de C₁ a C₆, CF₃, CN, fenilo o fenilo sustituido por uno o cuatro grupos independientemente
 25 seleccionados de perfluoroalquilo de C₁ a C₂, halógeno y

00000

alquilo de C_1 a C_2 sustituido con 1 a 3 fluores, o

R_1 puede ser un heterociclo seleccionado de tiofeno y furano, que puede ser sustituido opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de 5 perfluoroalquilo de C_1 a C_2 , halógeno y alquilo de C_1 a C_2 sustituido con 1 a 3 fluores.

X_2 puede ser un enlace.

R_2 puede ser fenilo sustituido por
 $W'(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CR_{18}R_{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, -
 10 $(CH_2)_jW'A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, -
 $C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ o $-W'(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ y además
 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos
 independientemente seleccionados de perfluoroalquilo de C_1 a
 C_2 , halógeno y $-CN$, o

15 R_2 puede ser un heterociclo seleccionado de piridina, pirimidina, tiofeno y furano which es sustituido por $W'(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$, $-W'(CR_{18}R_{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ o -
 $(CH_2)_jW'A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$.

D puede ser un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-CHR_{14}-$, -
 20 $CR_{14}R_{15}-$, $-OCHR_{14}-$ o $-OCR_{14}R_{15}-$

Z puede ser $-CO_2R_{11}$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-CN$, $-CH_2OH$ o -
 $NR_{16}R_{17}$.

A puede ser fenilo o fenilo sustituido por uno o
 cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, -
 25 CN , perfluoroalquilo de C_1 a C_3 y alquilo de C_1 a C_2

sustituido con 1 a 3 fluores, o

A puede ser un heterociclo seleccionado de pirrol, piridina, pirimidina y tiofeno, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente por uno a tres grupos
5 independientemente seleccionados de halógeno, -CN, perfluoroalquilo de C₁ a C₃ y alquilo de C₁ a C₂ sustituido con 1 a 3 fluores.

Se entiende que la estructura electrónica real de algunas entidades químicas no puede ser representada
10 adecuadamente mediante una forma únicamente canónica (es decir, estructura de Lewis).

Ya que no se desea ser limitado por teoría, la estructura real puede en su lugar tener cierto híbrido o promedio en peso de dos o más formas canónicas, conocidas
15 comúnmente como formas o estructuras de resonancia. Las estructuras de resonancia no son entidades químicas discretas y existen únicamente en papel. Difieren una de la otra únicamente en la colocación o "ubicación" de los electrones de enlace y de no enlace para una entidad química particular.
20 Puede ser posible para una estructura de resonancia que contribuya a una extensión más grande para el híbrido que para los otros. De esta manera, las descripciones escritas y gráficas de las modalidades de la presente invención son hechas en términos de lo que la técnica reconoce como la
25 forma de resonancia predominante para una especie particular.

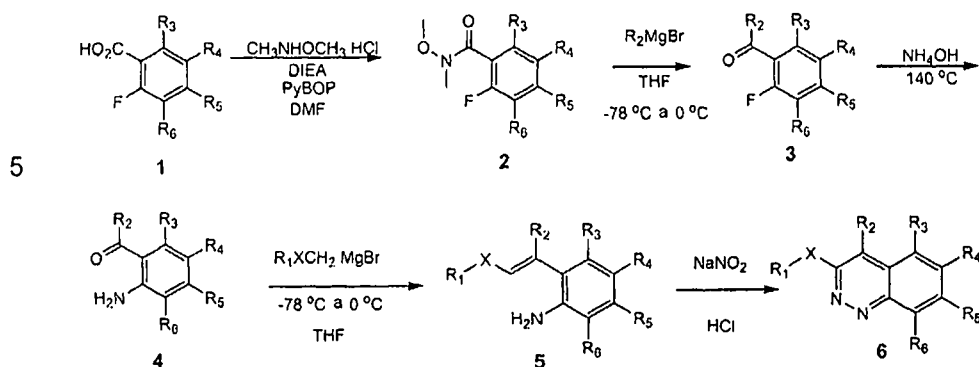
Los compuestos descritos en la presente se pueden sintetizar de acuerdo con métodos descritos en la presente y/o métodos de síntesis química orgánica convencional a partir de materiales y reactivos de 5 partida disponibles comercialmente. Los compuestos descritos en la presente pueden separarse de una mezcla de reacción y además purificarse por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Como se 10 puede apreciar por la persona capacitada, métodos adicionales de sintetización de los compuestos de las formulas en la presente serán evidentes para aquellos de capacidad ordinaria en la técnica. Además, las varias etapas sintéticas pueden llevarse a cabo en 15 una secuencia u orden alternante para dar los compuestos deseados. Transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente son concidas 20 en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. 25 Fieser, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic*

Synthesis, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia de Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995) y ediciones subsecuentes de los mismos.

5 En algunas modalidades, los compuestos de cinolina descritas en la presente generalmente pueden prepararse como se describe en los esquemas de reacción 1-7.

 En algunas modalidades, los compuestos de cinolina que tienen grupos alquilo (por ejemplo, alquilo de C₁ a C₃)
10 como el sustituyente que corresponde a R¹ en la fórmula (I) puede ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con el esquema de reacción 1. El compuesto 1 se puede convertir al N-metilo, N-metoxiamida 2 ("amida Weinreb ") bajo condiciones de amidación convencionales. La reacción de la amida 2 con
15 un reactivo de litio o Grignard de la fórmula R₂Li o R₂MgBr a baja temperatura puede proporcionar la cetona 3. la conversión de la cetona 3 en la anilina 4 se puede llevar a cabo con hidróxido de amonio a temperatura elevada. El intermediario 5 se prepara al hacer reaccionar 4 con
20 R₁XCH₂MgBr seguido por deshidratación, la cual típicamente puede ocurrir espontáneamente. La cinolina 6 (X = enlace) puede ser preparada mediante diazotización (por ejemplo, NaNO₂/HCl) del O-aminoaril-etileno 5 seguido por una ciclización.

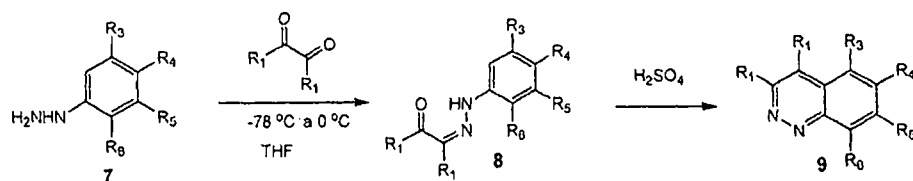
25

Esquema de reacción 1

10 En algunas modalidades, compuestos de cinolina que tienen R_1
 $= R_2$ (es decir, el sustituyente que corresponde a R_1 en la fórmula (I)
 es el mismo que el sustituyente correspondiente a R_1 en la fórmula (I))
 se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el esquema de reacción
 2. El compuesto de hidrazina 7 puede ser condensado con 1,2-diaril-
 15 etan-1,2-diona usando procedimientos convencionales para dar la
 hidrazona 8. Ciclización mediada por ácido (por ejemplo, H_2SO_4) de la
 hidrazona 8 puede proporcionar cinolina 9.

Esquema de reacción 2

20



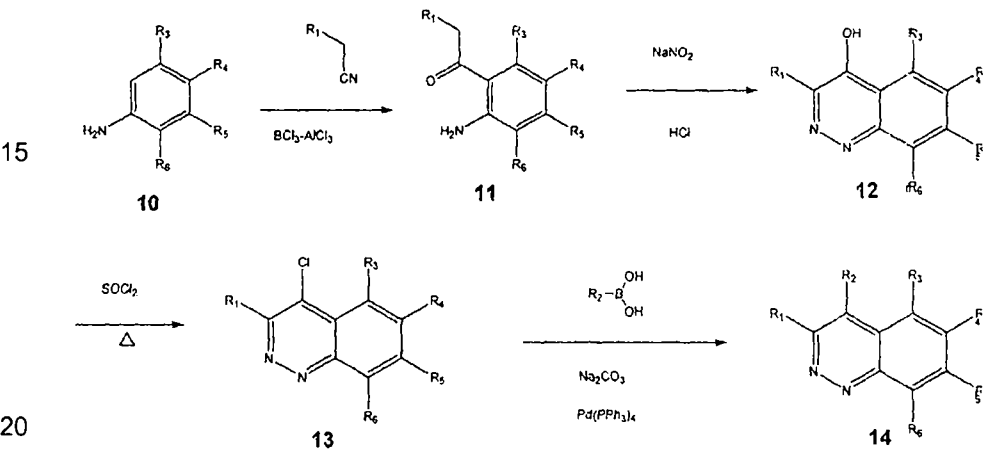
25

En algunas modalidades, los compuestos de cinolina

de la fórmula (I) puede ser también preparado de acuerdo a
esquema de reacción 3. La 4-hidroxicinolina **12** puede ser
sintetizada en dos etapas mediante acilación Friedel-Crafts
de la anilina **10** seguido por cierre de anillo bajo las
5 condiciones de diazotización. La conversión a **13** puede ser
efectuada con agentes de halogenación convencionales, por
ejemplo, POBr₃ o SOCl₂. La reacción de **13** con un reactivo de
ácido borónico de la fórmula R₂B(OH)₂ en presencia de un
catalizador de paladio puede proporcionar **14**.

10

Esquema de reacción 3



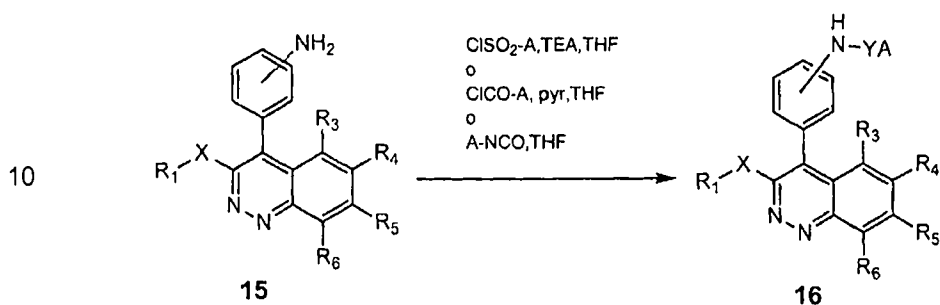
En algunas modalidades, compuestos de cinolina que
tiene un grupo arilo amino-sustituido como el sustituyente
correspondiente a R² en la fórmula (I) puede ser preparado de
25 acuerdo al esquema de reacción 4. El tratamiento de la amina

100000

libre **15** con un cloruro de sulfonilo, un cloruro ácido o un isocianoato puede proporcionar el compuesto **16**, en el cual Y puede ser SO₂, CO o CONH y A puede ser, por ejemplo, arilo (por ejemplo, fenilo) (X = enlace).

5

Esquema de reacción 4



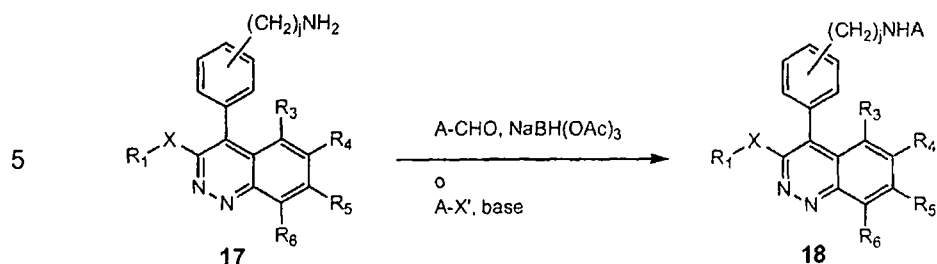
En algunas modalidades, compuestos de la fórmula

(I) pueden ser preparados de acuerdo a esquema de reacción 5.

15 El tratamiento de la amina libre **17**, en donde j es 0-3, con un aldehído (A-CHO) y un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃, puede dar como resultado la amina secundaria **18**. Como alternativa, la amina secundaria **18** puede ser también obtenida al tratar la amina primaria de partida **17** con un

20 agente alquilante (por ejemplo, A-X') en presencia de una base. Si el grupo A del compuesto de la fórmula (I) contiene una porción de éster de ácido carboxílico esta porción puede transformarse en el ácido carboxílico al tratarse con hidróxido de litio, sodio o potasio acuoso en agua mezclada

25 con un solvente orgánico adecuado (X = enlace).

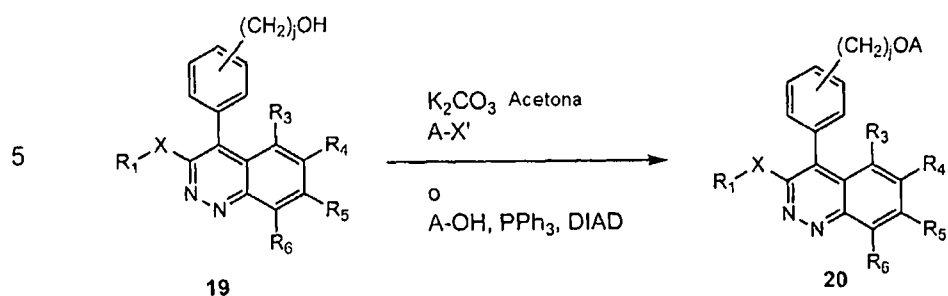
Esquema de reacción 5

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparado de a acuerdo al esquema de

10 reacción 6. Alquilación del grupo hidroxilo **19** con un agente alquilante (por ejemplo, A-X') usando carbonato de potasio como la base puede proporcionar el compuesto alquilado **20** (j es 0-3). Como alternativa, si j es 1 o más y A-OH es un fenol o fenol sustituido, o, j es 0 y A-OH es un alcohol en

15 donde el OH se conecta a un carbono hibridado sp³, entonces el alcohol de la fórmula **19** y el A-OH pueden hacerse reaccionar con trifenilfosfina (PPh₃) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) para formar el éter de la fórmula **20**. Si

20 porción de éster de ácido carboxílico esta porción puede ser transformada en el ácido carboxílico al tratarse con hidróxido de litio, sodio o potasio acuoso en un solvente orgánico adecuado.

Esquema de reacción 6

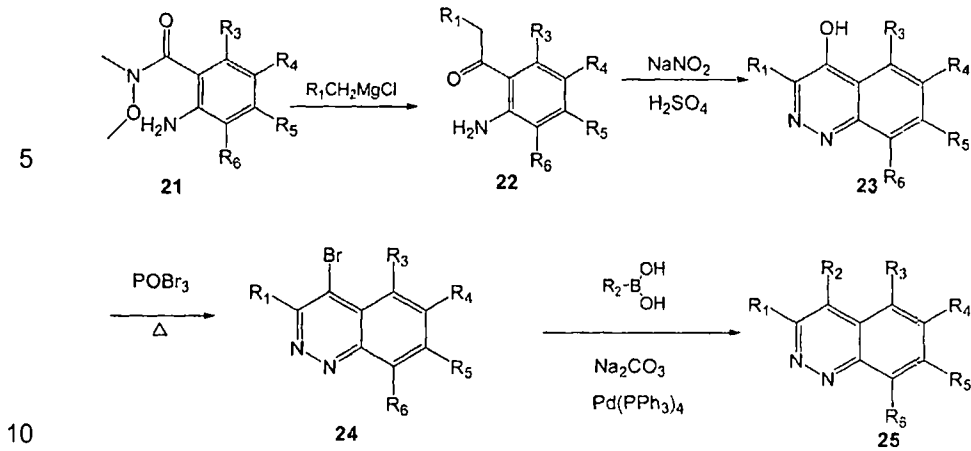
En algunas modalidades, los compuestos de

10 cinolina de la fórmula (I) pueden ser también preparados de acuerdo al esquema de reacción 7. La 4-hidroxicinolina **23** se puede sintetizar en dos etapas mediante adición de reactivo de a la amida **21** seguida por cierre de anillo bajo condiciones de

15 diazotización. La conversión a **24** se puede efectuar con agentes de halogenación convencionales, por ejemplo, POBr_3 o SOCl_2 . La reacción de **24** con un reactivo de ácido borónico de la fórmula $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ en presencia de un catalizador de paladio puede

20 proporcionar **25**.

Esquema de reacción 7



Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, diastereoisómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de esta invención pueden contener también acoplamientos (por ejemplo, enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno tal como enlaces amida) en donde la rotación de enlaces se restringe respecto a ese acoplamiento particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o enlace doble. En consecuencia, todos los isómeros cis/trans y E/Z e isómeros giratorios se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de

esta invención pueden también representarse en formas tautoméricas múltiples, en esos ejemplos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aún cuando únicamente se pueda representar una forma tautomérica sencilla (por ejemplo, alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado la alquilación en sitios múltiples, la invención expresamente incluye todos esos productos de reacción). Todas esas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas de cristal de los compuestos descritos en la presente se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención incluyen los compuestos por si mismos, así como sus sales y sus profármacos, si aplica. Una sal, por ejemplo, puede ser formada entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en la presente. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato y acetato. En forma similar, un sal puede ser también formada entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en la presente. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio tal como ion

de tetrametilamonio. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, los cuales, al administrarse a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

- 5 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellos derivados de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato,
- 10 bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanesulfonato, lactato, maleato, malonato,
- 15 metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianoato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son
- 20 farmacéuticamente aceptables por sí mismos, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases adecuadas incluyen metal álcali (por
- 25 ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo,

magnesio), amonio y sales N-(alquilo)₄⁺. Esta invención también contempla la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básicos de los compuestos descritos en la presente. Se pueden obtener mediante esa cuaternización
5 productos dispersables en agua o solubles en aceite. Las formas de sales de los compuestos de cualquiera de las fórmulas en la presente puede ser sales de aminoácido de grupos carboxi (por ejemplo, sales L-arginina, -lisina, -histidina).

10 El término "adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto (por ejemplo, un paciente), junto con un compuesto de esta invención y el cual no destruye la actividad farmacológica del mismo y es no tóxica cuando se
15 administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están
20 limitados a, intercambiadores de ion, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármaco auto-emulsificante (SEDDS) tales como succinato de polietilenglicol 1000 d- α -tocoferol, agentes tensioactivos usados en formas de dosis farmacéuticas tales como Tweens u
25 otras matrices de suministro poliméricas similares, proteína

de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras de pH tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales mixtures de ácido grasos vegetales saturados, agua, sales o
5 electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio,
10 poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietilen-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-
15 β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados se pueden usar ventajosamente para mejorar el suministro de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

En general, los compuestos descritos en la presente se pueden usar for tratar, controlar, aminorar, prevenir,
20 retrasar el principio de o reducir el riesgo de desarrollar una o más enfermedades, trastornos, condiciones o síntomas mediados por LXR_s (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, síndrome coronario agudo, restenosis), aterosclerosis, lesiones ateroscleróticas,
25 diabetes tipo I, diabetes tipo II, Síndrome X, obesidad,

trastornos en lípidos (por ejemplo, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto), trastornos cognitivos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia), enfermedades
5 inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, endometriosis, sepsis inducida por LPS, dermatitis por contacto aguda del oído, inflamación aterosclerótica crónica de la pared arterial), celiacía o tiroiditis)). Un
10 trastorno o condición fisiológica que es mediada por LXR se refiere a un trastorno o condición en donde LXR puede accionar el principio de la condición o en donde la inhibición de un LXR particular puede afectar la señalización de forma tal para tratar, controlar, aminorar, prevenir,
15 retrasar el principio de o reducir el riesgo de desarrollar el trastorno o condición. Ejemplos de estos trastornos incluyen, pero no están limitados a, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, síndrome coronario agudo, restenosis), aterosclerosis, lesiones ateroscleróticas,
20 diabetes tipo I, diabetes tipo II, Síndrome X, obesidad, trastornos en lípidos (por ejemplo, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto), trastornos cognitivos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia), enfermedades
25 inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis

reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, endometriosis, sepsis inducida por LPS, dermatitis por contacto aguda del oído, inflamación aterosclerótica crónica de la pared arterial), celiacía o tiroiditis).

5 Ya que no se desea ser limitado por la teoría, se cree que los moduladores de LXR que activan el eflujo de colesterol (por ejemplo, sobre regulan ABCA1), pero no incrementan sustancialmente expresión de SREBP-1c y síntesis de triglicéridos en el hígado, pueden tanto reducir riesgo
10 aterosclerótico como minimizar la probabilidad del incremento concomitante de los niveles de triglicéridos hepáticos y en suero. Los compuestos candidatos que tiene actividad diferencial para regular ABCA1 (ABCG1) vs. SREBP-1c se pueden evaluar usando procedimientos de prueba
15 farmacológica convencionales, los cuales medirán la afinidad de un compuesto candidato para unirse a LXR y para sobre regular el ABCA1 gen.

En algunas modalidades, los ligandos de LXR pueden ser identificados inicialmente en ensayos de unión de
20 competencia alfa LXR y beta LXR libres de células. Los ligandos se pueden caracterizar además por expresión de gen perfilándose para regulación de gen selectiva tisular.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen actividad agonista para transactivación de
25 ABCA1 pero no afecta sustancialmente (por ejemplo, inhibe)

20 En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen actividad agonista para ABCA1 y actividad antagonista para SREBP-1c (por ejemplo, como se determinó por la modulación específica de gen en ensayos a base de células). En ciertas modalidades, los compuestos descritos
25 en la presente (en el modo agonista) tienen al menos

aproximadamente 20% de eficacia para activación ABCA1 mediante LXR y no agoniza sustancialmente SREBP-1c (cuando mucho aproximadamente 25% de eficacia relativa a un compuesto de referencia N-(2,2,2-trifluoro-etilo)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-fenil]-bencensulfonamida (Schultz, Joshua R., Genes & Development (2000), 14(22), 2831-2838)). En ciertas modalidades, los compuestos descritos en la presente (en el modo antagonista) no antagoniza sustancialmente expresión génica ABCA1. Ya que no se desea ser limitado por teoría, se cree que existe un efecto aditivo en la expresión génica ABCA1 con relación al compuesto de referencia en su concentración EC₅₀. En ciertas modalidades, los compuestos descritos en la presente (en el modo antagonista) inhibieron expresión génica SREBP-1c mediada por agonista en una forma dependiente de dosis.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente puede ser co-administrados con uno o más otros agentes terapéuticos. En ciertas modalidades, los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de esta invención (por ejemplo, secuencialmente, por ejemplo, en horarios de traslape diferentes con la administración de uno o más compuestos de la fórmula (I), (V) o (VI)). Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosis unitaria, mezclados junto con los compuestos de esta

invención en una composición individual. En aún otra modalidad, estos agentes pueden ser dados como una dosis separada que se administra a aproximadamente el mismo tiempo que uno o más compuestos de la fórmula (I), (V) o (VI) son 5 administrados (por ejemplo, simultáneamente con la administración de uno o más compuestos de la fórmula (I), (V) o (VI)). Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes profilácticos o 10 terapéuticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100% y más preferiblemente entre alrededor de 5 a 95% de la dosis normalmente administrada en un régimen de una terapia.

15 Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden, por ejemplo, administrarse oralmente, parenteralmente (por ejemplo, subcutáneamente, intracutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraarticularmente, intraarterialmente, intrasino-
20 vialmente, intrasternalmente, intratecalmente, intralesionalmente y mediante inyección intracranial o técnicas de infusión), mediante rociador de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente, vía un receptáculo implantado, por inyección, sudérmicamente, 25 intraperitonealmente, transmucosalmente o en una preparación

oftálmica, con una dosificación que varía de aproximadamente 0.01 mg/Kg a alrededor de 1000 mg/Kg, (por ejemplo, de aproximadamente 0.01 a alrededor de 100 mg/kg, de aproximadamente 0.1 a alrededor de 100 mg/Kg, de 5 aproximadamente 1 a alrededor de 100 mg/Kg, de aproximadamente 1 a alrededor de 10 mg/kg) cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requerimientos del fármaco particular. La interrelación de dosificaciones para animales y humanos (con base en miligramos por metro cuadrado de superficie 10 corporal) se describe por Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219 (1966). El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). En ciertas 15 modalidades, las composiciones son administradas mediante administración oral o administración por inyección. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto indicado o deseado. Típicamente, las 20 composiciones farmacéuticas de esta invención serán administradas de aproximadamente 1 a alrededor de 6 veces por día o como alternativa, como una infusión continua. Esta administración puede ser usada como una terapia aguda o crónica. La cantidad de ingrediente activo que puede 25 combinarse con los materiales portadores para producir una

forma de dosis unitaria variarán dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a alrededor de 95% de compuesto activo (p/p). Como 5 alternativa, estas preparaciones contienen de aproximadamente 20% a alrededor de 80% de compuesto activo.

Se pueden requerir dosis más bajas o más altas que las citadas arriba. Los regimenes de tratamiento y dosificación específicos para cualquier paciente particular 10 dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, la severidad y curso de la enfermedad, condición o 15 síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, condición o síntomas y el juicio del médico tratante.

Al mejorar la condición de un paciente, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención se puede administrar, si es necesario. 20 Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración o ambos, se pueden reducir, como una función de los síntomas, a un nivel en el cual la condición mejorada se mantiene cuando los síntomas han sido aliviados a un nivel deseado. Sin embargo, los paciente pueden requerir 25 tratamiento intermitente sobre una base de largo término

sobre cualquier recurrencia de los síntomas de enfermedad.

Las composiciones de esta invención pueden contener cualesquiera vehículos, adyuvantes, portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos. En algunos casos, 5 el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o reguladores de pH farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro.

Las composiciones pueden estar en forma de una 10 preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agents humectantes o de dispersión adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y 15 agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un solvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden 20 emplear son manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos 25 sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus

derivados glicérido son útiles en la preparación de
inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente
aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino,
especialmente en sus versiones polioxiteiladas. Estas
5 soluciones o suspensiones oleicas pueden contener también un
diluyente de alcohol de cadena larga o dispersante o
carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que
son comúnmente usado en la formulación de formas de
dosificación farmacéuticamente aceptables tales como
10 emulsiones y/o suspensiones. Otros agentes tensioactivos
comunmente usados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes
emulsificantes similares o mejoradotes de biodisponibilidad
que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosis
sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptable u otras formas
15 de dosis pueden usarse también para los propósitos de la
formulación.

Las composiciones de esta invención se pueden
administrar oralmente en cualquier forma de dosis oralmente
aceptable incluyendo, pero no limitadas a, cápsulas,
20 tabletas, emulsiones y suspensiones, dispersiones y
soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral,
los portadores que son usados comúnmente incluyen lactosa y
almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato
de magnesio, son también típicamente añadidos. Para
25 administración oral en una forma de cápsula, diluyentes

útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando son administradas suspensiones acuosas y/o emulsiones oralmente, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa se combina con agentes emulsificantes y/o de suspensión. Si se desea se pueden añadir, ciertos agentes de endulzamiento y/o saborización y/o colorantes.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar también en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden ser preparadas al mezclar un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido en la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Estos materiales incluyen, pero no están limitados a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado incluye áreas o órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietilénpolioxipropileno, cera

emulsificante y agua. Como alternativa, la composición puede ser formulada con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsificantes adecuados. Los portadores adecuados
5 incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones de esta invención se pueden aplicar también en el tracto intestinal bajo mediante
10 formulación supositoria rectal o en formulación de enema adecuada.

Los parches tópicamente transdérmicos se incluyen también en esta invención. También dentro de la invención está un parche para suministrar combinaciones
15 quimioterapéuticas activas en la presente. Un parche incluye una capa de material (por ejemplo, polimérico, tela, gasa, vendaje) y el compuesto de las fórmulas presentes como se describieron en la presente. Un lado de la capa de material puede tener una capa protectora adherida a la misma para
20 resistir el paso de los compuestos o composiciones. El parche puede incluir además un adhesivo para mantener le parche en su lugar sobre un sujeto. Un adhesivo es una composición, incluyendo aquellas tanto de origen natural como
25 sujeto, se adhiere temporalmente a la piel. El adhesivo

puede colocarse sobre el parche para mantenerlo en contacto con la piel del suero por un periodo extendido de tiempo. El adhesivo se puede hacer de una fuerza de pegajosidad o adhesiva, para que mantenga el dispositivo en su lugar sujeto a contacto incidental, sin embargo, bajo un acto efectivo (por ejemplo, rasgado, despegado u otra remoción intencional) el adhesivo ceda a la presión externa puesta sobre el dispositivo o el adhesivo por sí solo y permita la ruptura del contacto de adhesión. El adhesivo puede ser sensible a presión, esto es, puede permitir para ubicación del adhesivo (y el dispositivo que se adherirá a la piel) contra la piel mediante la aplicación de presión (por ejemplo, empujando, frotando), sobre el adhesivo o dispositivo.

Las composiciones de esta invención pueden administrarse mediante inhalación o aerosol nasal. Estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidos en la técnica de formulación farmaceutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otro conservador adecuado, promotores de absorción para mejorar biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agents solubilizantes o dispersants bien conocidos en la técnica.

Una composición que tiene el compuesto de las fórmulas de la presente y un agente adicional (por ejemplo, un agente terapéutico) puede ser administrada usando

cualquiera de las rutas de administración descritas en la presente. En algunas modalidades, una composición que tiene el compuesto de las fórmulas en la presente y un agente adicional (por ejemplo, un agente terapéutico) puede ser
5 administrada usando un dispositivo implantable. Los dispositivos implantables y tecnología relacionada son bien conocidos en la técnica y son útiles como sistemas de suministro en donde se desea un suministro continuo o de liberación programada de compuestos o composiciones descritos
10 en la presente. Además, el sistema de suministro de dispositivo implantable es útil para apuntar a puntos específicos del suministro de compuesto o composición (por ejemplo, sitios localizados, órganos). Negrin et al., Biomaterials, 22(6):563 (2001). La tecnología de liberación
15 de tiempo programada que incluye métodos de suministro alternativos se puede usar también en esta invención. Por ejemplo, formulaciones de liberación programada con base en tecnologías de polímeros técnicas de liberación continua y técnicas de encapsulación (por ejemplo, poliméricas,
20 liposómicas) se pueden usar también para el suministro de los compuestos y composiciones descritos en la presente.

La invención se describirá más en los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son para propósitos de ilustración únicamente y no son para
25 interpretarse como limitación de esta invención en forma

alguna.

Ejemplos

Los compuestos representativos de esta invención
5 fueron evaluados en procedimientos de prueba farmacológica
estándar que midió su afinidad para unirse a LXR y para sobre
regular el ABCA1 génico, que causa eflujo de colesterol de
células aterogénicas, tales como macrófagos.

La activación de LXR puede ser critica para
10 mantener homeostasis de colesterol, pero su regulación
coincidente de metabolismo de ácido graso puede llevar a
niveles de triglicéridos hepáticos y en suero incrementados.
Los moduladores de LXR selectivos que activan eflujo de
colesterol con impacto mínimo en la expresión SREBP-1c y
15 síntesis de triglicéridos en el hígado podría esperarse que
redujeran riesgo aterosclerótico con un índice terapéutico
mejorado y que minimizara el potencial para efectos nocivos
en el balance metabólico. Se describe un método en la
presente para identificar ligando LXR selectivos con
20 actividad diferencial para regular ABCA1 (ABCG1) vs. SREBP-
1c.

En consecuencia, los ligandos LXR fueron
identificados inicialmente en ensayos de unión de competencia
alfa LXR y beta LXR libres de células. Los ligandos LXR
25 fueron caracterizados mas por expresión génica perfilándose

para regulación génica selectiva tisular. Los moduladores LXR selectivos demostraron actividad agonista para transactivación de ABCA1 pero no exhibieron efecto o inhibición de expresión génica SREBP-1c en macrófagos THP-1 5 diferenciados. El análisis de expresión génica en un modo antagonista se usó para describir más la regulación diferencial de ABCA1 y expresión génica SREBP-1c. En un ensayo de competencia con agonistas LXR sintéticos potentes, ligandos LXR selectivos antagonizan preferencialmente la 10 activación SREBP-1c (un marcador para genes envueltos en colesterol y homeostasis de ácido graso) pero tiene efectos relativamente mínimos o aditivos en expresión génica ABCA1 o genes conocidos para incrementar la biogénesis de HDL. El tipo de célula o especificidad de tejido se puede evaluar 15 además en líneas de células adicionales, células intestinales, CaCo2 o hepáticas, HepG2 y Huh-7 en donde se cree que la actividad ABCA1 influencia la absorción neta del colesterol y transporte de colesterol inverso.

Se describen brevemente abajo los procedimientos de 20 prueba llevados a cabo y resultados obtenidos.

Procedimiento de prueba de unión a ligando para LXR β humano

Se demostró unión a ligando al LXR β humano para los 25 compuestos representativos de esta invención mediante el

siguiente procedimiento.

Materiales y Métodos:

Regulador de pH: 100mM de KCl, 100mM de TRIS (pH 7.4 a +4°C), 8.6% de glicerol, 0.1mM de PMSF*, 2mM de MTG*, 0.2% de CHAPS (*no usado en regulador de pH de lavado)

Marcador: ^3H T0901317

Fuente de recepción: extracto de *E. coli* de células que expresan hLXR β biotinilado. El extracto se hizo en un regulador de pH similar al de arriba, pero con 50mM de TRIS.

Día 1

Se lavó estreptavidina y se recubrieron placas de vaporización instantánea con regulador de pH de lavado.

Se diluyó el extracto de recepción para dar Bmax ~ 4000 cpm y se añadió a los pocillos.

Se envolvió en las placas en lámina de aluminio y se les almacenó a +4°C durante la noche.

20

Día 2

Se hicieron una serie de diluciones en DMSO de los ligandos de prueba.

Se hizo una solución 5 nM del marcador radioactivo en regulador de pH.

25

Se mezclaron 250 μ l de marcador diluido con 5 μ l del ligando de prueba de cada concentración de la serie de diluciones.

Se lavaron las placas de vaporización instantánea
5 recubiertas con receptor.

Se añadieron 200 μ l por pocillo de la mezcla de ligando/radiomarcador a las placas de vaporización instantánea recubiertas con receptor.

Se envolvieron las placas en lámina de aluminio y
10 es incubaron a +4°C durante la noche.

Día 3

Se aspiraron los pocillos y se lavaron las placas de vaporización instantánea. Se selló la placa.

15 Se midió la radioactividad restante en la placa.

Resultados:

Los compuestos representativos de esta invención tuvieron actividad (valores IC₅₀) en el ensayo de unión a
20 ligando LXR β en el intervalo de entre 0.001 a 20 μ M.

Análisis cuantitativo de regulación génica de ABCA1 en células THP-1

El efecto de los compuestos de la fórmula (I) en la
25 regulación del gen ABCA1 se evaluó usando el siguiente

procedimiento.

Materiales y Métodos

Cultivo celular: se obtuvo la línea de células
5 monolítica THP-1 (ATCC # TIB-202) de American Type Culture
Collection (Manassas, VA) y se cultivó en medio 1640 RPMI
(Gibco, Carlsbad, Ca) que contiene 10% de FBS, 2 mM de L-
glutamina y 55 uM de beta-mercaptoetanol (BME). Las células
se colocaron en placas en formato de 96 pocillos a una
10 densidad de 7.5×10^5 en medio completo que contiene 50-100
ng/ml de 12,13-dibutirato forbal (Sigma, St.Louis, Mo)
durante tres días para inducir diferenciación en macrófagos
adherentes. Las células THP-1 diferenciadas se trataron con
ligandos o compuestos de prueba disueltos en DMSO (Sigma, D-
15 8779) en medio de cultivo que carecía de éster fórbico. Las
concentraciones finales de DMSO no excedieron 0.3% del
volumen de medios. Los efectos de respuesta a dosis se
midieron en duplicado, en el intervalo de 0.001 a 30
concentraciones micromolares y células tratadas se incubaron
20 durante 18 horas adicionales antes de aislamiento de ARN.
Células no estimuladas tratadas con vehículo se incluyeron
como controles negativos en cada placa. Una referencia
agonista de LXR, N-(2,2,2-trifluoro-etilo)-N-[4-(2,2,2-
trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-fenil]-
25 bencensulfonamida (Schultz, Joshua R., Genes & Development

(2000), 14(22), 2831-2838), se dosificó a 1.0 uM y sirvió como un control positivo. En modo antagonista, el compuesto bajo estudio se analizó en presencia de 150nM de GW3965, ácido (trifluorometil-bencil)-(2,2-difenil-etil)-amino]-5 propoxil-fenil)-acético (Collins, J.L., *J. Med. Chem.* (2000), 45: 1963-1966). Los resultados del análisis antagonista son expresados como % de antagonismo e IC₅₀ (en µM).

Cuantificación y aislamiento de ARN: ARN celular total se aisló de las células tratadas cultivadas en placas de 96 pocillos usando Prep Station 6100 (Applied Biosystems, Foster City, Ca), de conformidad con las recomendaciones del fabricante. ARN se volvió a suspender en agua libre de ribonucleasa y se almacenó a -70 C antes del análisis. Las concentraciones de ARN se cuantificaron con procedimiento de prueba RiboGreen, #R-11490 (Molecular Probes, Eugene, OR).

Análisis de expresión génica: la cuantificación de mRNA específico génico se llevó a cabo por un PCR de tiempo real con la química de Perkin Elmer Corp. en un sistema de detección de secuencia ABI Prism 7700 (Applied Biosystems, Foster City, CA) de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se evaluaron muestras (50-100 ng) del ARN total por duplicado o triplicado en 50 ul de reacciones usando PCR-RT de una etapa y el método de curva estándar para estimar

concentraciones de mRNA específicas. Se designaron las secuencias de cebador específico génico y ajustes de sonda con Primer Express Software (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias de sonda y cebador ABCA1 humano son:

5 hacia adelante, CAACATGAATGCCATTTTCCAA, hacia atrás, ATAATCCCCTGAACCCAAGGA y sonda, 6FAM-TAAAGCCATGCCCTCTGCAGGAACA-TAMRA. Se llevaron a cabo las reacciones RT y PCR de acuerdo con el protocolo de Biosistemas Aplicados PE para RT-PCR Taqman Gold o protocolo

10 de Qiagen para RT-PCR de sonda Quantitect. Los niveles relativos de ARNm ABCA1 se normalizan usando mRNA GAPDH o conjuntos de sonda/cebador de rARN 18S comprados comercialmente (Applied Biosystems, Foster City, CA).

15 Estadísticas:

Se evaluaron la desviación estándar media y significancia estadística de evaluaciones duplicadas de muestras de ARN usando ANOVA, análisis de una vía de varianza usando análisis SAS.

20

Reactivos:

- Cebadores y sonda GAPDH - reactivos de control GAPDH Taqman 402869 ó 4310884E

ARN ribosómico 18S - reactivos de control Taqman

25 18S 4308329

10002

Equipo de reactivos de núcleo PCR Tagman de 10
paquetes 402930

RT-PCR Sonda Qiagen Quantitect 204443.

5 Resultados:

Los compuestos representativos de esta invención
demostraron sobre regulación de la transcripción del gen
ABCA1 gene en células THP-1 (valor EC₅₀) en escala de entre
0.01 a 15 uM con valores de eficacia en la escala de 20 a
10 250% cuando se comparó con la eficacia mostrada por 1.0 uM de
la norma de referencia.

Análisis cuantitativo de regulación génica de
SREBP-1c en células THP-1

15 Los efectos de los compuestos de la fórmula (II)
sobre la regulación del gen SREBP-1c se evaluaron usando el
mismo procedimiento que el descrito para ABCA1 sin embargo,
un conjunto de cebador y sonda específico para el SREBP-1c
humano se sustituyó en análisis de expresión génica. Las
20 secuencias de sonda y cebador SREBP-1c humano son: hacia
adelante, AGGGCGGGCGCAGAT, hacia atrás,
GGTTGTTGATAAGCTGAAGCATGT y sonda, 6FAM-
TCGAAAGTGCAATCCATGGCTCCG-TAMRA.

Con base en los resultados obtenidos en los
25 procedimientos de prueba farmacológica estándares, los

compuestos de esta invención pueden ser útiles en el tratamiento o inhibición de enfermedades mediadas por LXR. En particular, los compuestos de esta invención pueden ser útiles en el tratamiento y inhibición de aterosclerosis y lesiones ateroscleróticas, disminución de niveles de colesterol LDL, incremento de niveles de colesterol HDL, incremento de transporte de colesterol inverso, inhibición de absorción de colesterol, tratamiento o inhibición de enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo I, diabetes tipo II, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome coronario agudo, restenosis, enfermedad de intestino inflamatorio (IBD), enfermedad de Crohn, endometriosis, celiaquía y tiroiditis.

15

Ejemplo 1

3-Bencil-4-fenil-8-(trifluorometil)cinolina

Etapa 1: Una suspensión de (2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-fenil-metanona (0.5 g, 1.87 mmols) en 10 ml de hidróxido de amonio (28%) se selló en un tubo Pyrex de fondo pesado. El tubo sellado se calentó a 140°C durante la noche. La reacción se vertió en agua/solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar (2-amino-3-trifluorometil-fenil)-fenil-metanona como un aceite (0.45 g, 90%). EM ESI (m/z) 266 ([M+H]⁺);

25

Etapa 2: (2-Amino-3-trifluorometil-fenil)-fenil-
metanona (0.26 g, 1.0 mmoles) se colocó en éter dietílico (20
mL) y cloruro de feniletilmagnesio (1.5 mL, 1.5 mmoles
mmoles, solución 1.0 M en éter dietílico) se le añadió
5 mediante goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 1
hora. La reacción se vertió en agua/solución de cloruro de
amonio saturado y se extrajo con éter dietílico. Los
orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se
concentraron. El material se purificó mediante cromatografía
10 en columna usando 0 -10% acetato de etilo en hexano como el
eluyente para producir 0.08 g (22%) de 2-(1,3-difenil-
propenil)-6-trifluorometil-fenilamina como un aceite. EM ESI
(m/z) 354.3 ($[\text{M}+\text{H}]$);

Etapa 3: 2-(1,3-difenil-propenil)-6-trifluorometil-
15 fenilamina (0.08 g, 0.23 mmoles) se disolvió en 5 mL de
acético ácido, 4 mL de ácido clorhídrico concentrado en un
baño con hielo. La mezcla se trató con 2.5 % de nitrato de
sodio en agua. Después de la adición la reacción se calentó
a -40°C durante 20 min, se hizo básica con hidróxido de
20 amonio y se extrajo con éter dietílico. Los orgánicos
combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El
material se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Columna:
Phenomenex C 18 Luna 21.6 mm x 60 mm, 5 μM ; Solvente A: Agua
(0.1 % de regulador de pH de TFA); Solvente B: Acetonitrilo
25 (0.1 % regulador de de TFA pH); Gradiente Solvente: Tiempo 0:

0% B; 10 min: 100% B; Retención 100% B 5 min. Velocidad de Flujo: 22.5 mL/min). El producto se recolectó con base en absorción UV y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido café. EM (ESI) m/z 365.

5

Ejemplo 2

8-Metil-3,4-difenilcinolina

Etapa 1: Una mezcla de clorhidrato de 2-metilfenil hidrazina (0.79 g, 5.0 mmoles) y 1,2-difenil-etan-1,2-diona
10 (1.05 g, 5 mmoles) en 20 mL de ácido acético glacial se sometió a reflujo durante 30 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 1.6 gramos de 1,2-difeniletan-1,2-diona (2-metilfenil)-
15 hidrazona como un sólido anaranjado. EM (ESI) m/z 315 ($[M+H]^+$);

Etapa 2: 1,2-difeniletan-1,2-diona (2-metilfenil)-hidrazona (0.50 g, 1.59 mmoles) se disolvió en 70% de ácido sulfúrico (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura
20 ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna usando
5 -100% acetato de etilo en hexano como el eluyente para
25 producir 0.025 g del compuesto del título como un sólido

anaranjado. EM (ESI) m/z 297([M+H]⁺); HRMS (ESI, [M+H]⁺) 297.1406.

Ejemplo 3

5 3,4-Difenil-8-(trifluorometil)cinolina

Etapa 1: 1,2-difeniletan-1,2-diona [2-(trifluorometil)fenil]hidrazona se preparó a partir de 2-trifluorometilfenil hidrazina y 1,2-difenil-etan-1,2-diona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 2. EM (ESI) m/z 369; EM (ESI) m/z 367; Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-difeniletan-1,2-diona [2-(trifluorometil)fenil]hidrazona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 2. EM (ESI) m/z 351.

15

Ejemplo 4

8-bromo-3,4-difenilcinolina

Etapa 1: 1,2-difeniletan-1,2-diona (2-bromofenil)hidrazona se preparó a partir de 2-bromofenil hidrazina y 1,2-difenil-etan-1,2-diona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 2. EM m/z 379;

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-difeniletan-1,2-diona (2-bromofenil)hidrazona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 2. HRMS (ESI, [M+H]⁺) 361.0346.

Ejemplo 58-Cloro-3,4-difenilcinolina

Etapa 1: 1,2-difeniletan-1,2-diona (2-clorofenil)hidrazona se preparó a partir de 2-clorofenil
5 hidrazina y 1,2-difenil-etan-1,2-diona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 2. EM m/z 335;

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-difeniletan-1,2-diona (2-clorofenil)hidrazona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 2.
10 EM m/z 317; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 317.0833.

Ejemplo 6Ácido [4-({[3-(8-metil-3-fenilcinolin-4-il)fenil]amino}metil)fenil]acético

15 Etapa 1: 2-metil fenilalanilina (2.39 g, 23 mmoles) en 25 mL de 1,2-dicloroetano se le añadió mediante goteo a una solución de 25.3 mL (25.3 mmoles) de BCl_3 en xileno a 0-5°C. Se le añadieron 5.38 g (46 mmoles) de cianuro de bencilo y 3.37 g (25.3 mmoles) de $AlCl_3$ a la suspensión y la
20 mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 horas y se enfrió a 0 °C; se le añadió HCl 2 N a la mezcla. La mezcla se sometió entonces a reflujo durante 30 min a 80 °C y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M, se secó y se evaporó para producir 1.0 g de 1-(2-amino-
25 3-metilfenil)-2-feniletanona como un sólido gris. EM (ESI)

m/z 226;

Etapa 2: Una solución de nitrito de sodio (0.20 g, 2.8 mmoles) en agua (0.5 mL) se le añadió mediante goteo, a una solución de 1-(2-amino-3-metilfenil)-2-feniletanona (0.42 g, 1.9 mmoles) en ácido acético (9 mL) y ácido sulfúrico (1.5 mL). Después de que la solución se agitó durante 20 min a 80°C, la solución se vertió en agua helada. Después se ajustó el pH a 6 con hidróxido de sodio 2 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna usando 5-50% de acetato de etilo en hexano como el eluyente para producir 0.10 g de 8-metil-3-fenilcinolin-4-ol como una goma. EM (ESI) m/z 237; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 237.102;

Etapa 3: 2 gotas de DMF se le añadieron a una suspensión de 8-metil-3-fenilcinolin-4-ol (60 mg) en $SOCl_2$ (10 mL) y la reacción se sometió a reflujo durante 0.5 horas. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 4-cloro-8-metil-3-fenil-cinolina cruda la cual se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (ESI) m/z 255, 257;

Etapa 4: 4-cloro-8-metil-3-fenil-cinolina cruda se colocó en DME/EtOH (5 mL/1 mL). Después ácido 3-aminofenilborónico (0.078 g, 0.5 mmoles) se le añadió seguido

por Na_2CO_3 2 M (0.5 mL, 1.0 mmoles) y finalmente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.06 g, 0.05 mmoles). La reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 5-50% acetato de etilo en hexano para eluir 0.03 g de 3-(8-metil-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina. EM (ESI) m/z 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$);

Etapa 5: 3-(8-metil-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina (0.031 g, 0.1 mmoles) y éster metílico de ácido (4-formil-fenil)-acético (0.07 g, 0.4 mmoles) se mezclaron en DMF (4 mL) y después se trataron con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.43 g, 2.0 mmol) y ácido acético (0.4 mL).

Después de agitar a 40°C durante 4 horas la mezcla se enfrió rápidamente con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. El residuo orgánico se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando 5-50% EtOAc/hexanos como eluyente para proveer (éster metílico de ácido 4-{[3-(8-metil-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamino]-metil}-fenil)-acético como una goma la cual se usó para la siguiente reacción. EM (EI) m/z 474;

Etapa 6: A una solución agitada de éster metílico de ácido (4-{[3-(8-metil-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamino]-metil}-fenil)-acético en THF/metanol/agua (2:1:1, 10 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.1 g). La reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de

reacción se hizo ácida (pH 6) con ácido acético glacial y el sólido se recolectó y se secó sobre P_2O_5 para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.02 g, 43% para Etapa 5 y Etapa 6). EM (ESI) m/z 460; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 460.2012.

5

Ejemplo 7

3-(8-Cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina

Etapa 1: 1-(2-Amino-3-clorofenil)-2-feniletanona se preparó a partir de 2-clorofenilanol y cianuro de bencilo de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 6.

EM m/z 246 $[M+H]^+$;

Etapa 2: 8-cloro-3-fenilcinolin-4-ol se preparó a partir de 1-(2-amino-3-clorofenil)-2-feniletanona de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 6. EM m/z 257, 259 $[M+H]^+$;

Etapa 3: Una solución de 8-cloro-3-fenilcinolin-4-ol (2.40 g, 9.3 mol) y $POBr_3$ (10.0 g, 35 mmoles) en DMF (100 mL) se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua con hielo, se ajustó a pH hasta ~10 mediante hidróxido de amonio diluido y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron para producir 4-bromo-8-cloro-3-fenil-cinolina (1.40 g) como un sólido amarillo pálido. EM m/z 321, 323 $[M+H]^+$;

Etapa 4: El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-8-cloro-3-fenil-cinolina de acuerdo con el

25

procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 6 un sólido amarillo pálido. EM m/z 332, 334.

Ejemplo 8

5 Éster metílico de ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamino]-metil}-fenil)-acético

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM m/z 494, 496.

10

Ejemplo 9

Ácido [4-{[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]amino}metil]fenil]acético

El compuesto del título se preparó a partir de
15 éster metílico de ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamino]-metil}-fenil)-acético de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 6 Ejemplo 6 un sólido amarillo. EM (ES) m/z 477.9; FIR_{MS} (ESI, [M+H]⁺) 480.1462.

20

Ejemplo 10

N-[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]-N'-fenilurea

Isocianoato de fenilo (0.075g, 0.63 mmoles) se le
añadió a una solución agitada de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina (0.025 g, 0.076 mmoles) en 5 mL de ACN a
25 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante

3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando 5-50% EtOAc/hexanos como eluyente para proveer 0.025g del compuesto del título como un sólido gris. HRMS (ESI, [M+H]⁺) 451.1310.

5

Ejemplo 11

3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-8-cloro-3-fenil-cinolina de acuerdo con el
10 procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 6 un sólido amarillo pálido. EM (ES) *m/z* 330.9; HRMS (ESI, [M+H]⁺) 333.0805.

Ejemplo 12

Ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acético

Una mezcla de 3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenol (0.05 g, 0.15 mmoles), ácido 4-bromometilfenil acético (0.10 g, 0.44 mmoles), carbonato de sodio (0.50 g, 4.7 mmoles) y
20 yoduro potasio (0.50 g, 3.0 mmoles) en DMF (5 mL)/agua (1 mL) se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se vertió entonces en agua, se hizo ácida con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. El residuo orgánico se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Columna: Phenomenex
25 C₁₈ Luna 21.6 mm x 60 mm, 5 μM; Solvente A: Agua (0.1 % TFA

regulador de pH); Solvente B: Acetonitrilo (0.1 % TFA regulador de pH); Gradiente de Solvente: Tiempo 0: 0% B; 10 min: 100% B; Retención 100% B 5 min. Velocidad de Flujo: 22.5 mL/min). El producto se recolectó con base en absorción UV y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido coloreado. EM (ESI) m/z 481; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 481.1329.

Ejemplo 13

10 3-(8-Cloro-3-metilcinolin-4-il)fenol

Etapa 1: 8-cloro-3-metilcinolin-4-ol se preparó a partir de 2-cloroanilina y propionitrile de acuerdo con los procedimientos de la Etapa 1 del Ejemplo 6 y Etapa 2 del Ejemplo 6.

15 EM (ES) m/z 195.0;

Etapa 2: 4-bromo-8-cloro-3-metilcinolina se preparó a partir de 8-cloro-3-metilcinolin-4-ol de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 7. EM (ES) m/z 256.8;

20 HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 256.9467;

Etapa 3: El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-8-cloro-3-metilcinolina de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 6. EM (ES) m/z 268.9;

25 HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 271.0631.

Ejemplo 14(4-{[3-(8-Cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acetato de metilo

Una mezcla de 3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenol (0.21 g, 0.78 mmoles), éster metílico de ácido 4-bromometilfenil acético (0.42 g, 1.64 mmoles) y carbonato de cesio (1.70 g, 5.2 mmoles) en acetona (15 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. El residuo orgánico se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando 5-50% EtOAc/hexanos como eluyente para proveer el compuesto del título (0.28 g) como una goma. EM (ESI) m/z 433; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 433.1335.

15

Ejemplo 15Ácido (4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acético

El compuesto del título se preparó a partir de (4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)acetato de metilo de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 6 Ejemplo 6. EM (ESI) m/z 419.

25

Ejemplo 16Ácido [4-({[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenil]tio}metil)fenil]acético

Etapa 1: ácido 3-(4-carboximetil-bencilsulfanil)-
5 fenilborónico se preparó a partir de ácido 3-
mercaptofenilborónico y ácido 4-bromometilfenilacético de
acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 12;

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a
partir de ácido 3-(4-carboximetil-bencilsulfanil)-
10 fenilborónico y 4-bromo-8-cloro-3-metilcinolina de acuerdo
con el procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 6. EM (ESI)
m/z 435; HRMS (ESI, [M+H] 435.0924.

Ejemplo 17

15 Ácido 2-(4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)-2-metilpropanoico

Se añadió NaH (0.12 g, 60% en dispersión en aceite
mineral, 3 mmoles) en 3 porciones a una solución agitada de
(4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]-
20 metil}fenil)acetato de metilo (0.25 g, 0.58 mmoles) a
temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo y se le
añadió yodometano (1.5 mL, 24 mmoles) en 3 porciones.
Después de 14 horas la reacción se enfrió rápidamente con
agua y se extrajo con acetato de etilo. La hidrólisis de
25 éster crudo seguido por purificaciones HPLC semi-preparativa

dieron el compuesto del título un sólido amarillo pálido. EM (ESI) m/z 447.

Ejemplo 18

5 8-Cloro-4-{3-[(2,5-dimetilbencil)oxi] fenil}-3-metilcinolina

El compuesto del título se preparó a partir de bromuro de 2,5-dimetilbencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. EM (ES) m/z 389.1; HRMS (ESI, $[M+H]^+$) 389.1411.

10

Ejemplo 19

[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il) fenil] (2,3-dimetilbencil) amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-
15 (8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2,3-dimetilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 450.2.

Ejemplo 20

20 [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il) fenil] (2,5-dimetilbencil) amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-
(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2,5-dimetilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la
25 Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 450.2.

Ejemplo 21[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](1-naftilmetil)amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5 naftalen-1-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 473.

Ejemplo 22

10 [3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](3,4-
diclorobencil)amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 3,4-clorobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de 15 la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 490.

Ejemplo 23

[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][5-fluoro-2-
(trifluorometil)bencil] amina

20 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5-fluoro-2-trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ESI) m/z 506.

25

Ejemplo 24

[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [2-cloro-3-
(trifluorometil)bencil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-
 5 (8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2-cloro-3-
 trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de
 la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ESI) m/z 522.

Ejemplo 25

10 2-[4-({[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-
il)fenil]amino)metil]fenil]-2-metilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-
 (8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y éster metílico de
 ácido 2-(4-formil-fenil)-2-metil-propionico de acuerdo con el
 15 procedimiento de Etapa 5 del Ejemplo 6. EM (ES) m/z 522.2.

Ejemplo 26

Ácido 2-[4-({[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
il)fenil]amino}metil]fenil]-2-
 20 metilpropanoico

El compuesto del título se preparó a partir
 de 2-[4-({[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
 il)fenil]amino}metil)-fenil]-2-metilpropanoato de
 metilo de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 6
 25 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 506.2.

Ejemplo 274-{3-[(2-Bromo-5-metoxibencil)oxi]fenil}-8-cloro-3-fenilcinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-
5 (8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2-bromo-5-metoxilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6.

EM (ES) m/z 531.1.

10

Ejemplo 288-Cloro-4-(3-{[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-3-fenilcinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5-
15 cloro-2-trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 525.1.

Ejemplo 2920 8-Cloro-4-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-fenilcinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 3,4-diclorobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 491.1.

25

Ejemplo 30[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] [5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y 5-fluoro-3-trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de Etapa 5 del Ejemplo 6. EM (ES) m/z 522.1.

10

Ejemplo 31[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [(1-metil-1H-indol-2-il)metil]amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 1-metil-1H-indol-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 474.9.

Ejemplo 32

20

[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-clorofenilamina y hidrocinaumontrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7. EM (ESI) m/z 346.

25

00001

Ejemplo 33

[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] [2-cloro-3-
(trifluorometil)bencil]amina

5 El compuesto del título se preparó a partir
de [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y 2-
cloro-3-trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el
procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ESI) m/z
538.

10

Ejemplo 34

[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] (2,3-
dimetilbencil)amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-
15 (3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] amina y 2,3 -
dimetilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la
Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ESI) m/z 464.

Ejemplo 35

20 [3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] [5-cloro-2-
(trifluorometil)bencil]amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-
(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y 5-cloro-2-
trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de
25 la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ESI) m/z 538.

00002

Ejemplo 36[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](2-naftilmetil)amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5 naftalen-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) nn/z 471.9.

Ejemplo 37

10 [3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5-cloro-2-trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el 15 procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 523.9.

Ejemplo 38

20 [3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2-fluoro-5-trifluorometilbenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 25 507.9.

Ejemplo 39N-(5-Bromo-2-fluorobencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 517.9.

10

Ejemplo 40N-(5-Bromo-2-metoxibencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 529.9.

Ejemplo 41[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2-fluoro-3-trifluorobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 507.9.

. . . 0000

Ejemplo 42N-[2,5-Bis(Trifluorometil)bencil]-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2,5-bis(trifluorometil)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 558.0.

10

Ejemplo 43[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] (1-naftilmetil)amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y naftalen-1-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 486.1.

Ejemplo 44N-(2-Bromo-5-metoxibencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina

20

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 2-bromo-5-metoxibenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 530.0.

Ejemplo 45

[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] [(1-metil-1H-indol-2-il)metil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y 1-metil-1H-indol-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 489.1.

10

Ejemplo 46

[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [(1-metil-1H-indol-7-il)metil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 1-metil-1H-indol-7-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 474.9.

Ejemplo 47

20

[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil] (3,4-diclorobencil) amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y 3,4-diclorobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5 Ejemplo 6. EM (ES) m/z 504.6.

25

Ejemplo 48[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] [(3-metil-1-benzotien-2-il)metil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(3-bencil-
5 8-clorocinolin-4-il)fenil]amina y 3-metil-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 5
Ejemplo 6. EM (ES) m/z 492.2.

Ejemplo 4910 8-Cloro-4-(3-{[3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]oxi}fenil)-3-fenilcinolina

Etapa 1: éster metílico de ácido 3-[3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenoximetil]-benzoico se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y éster metílico de
15 ácido 3-bromometil-benzoico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. EM (ES) m/z 480.8;

Etapa 2: Una solución de trimetilaluminio (2 M solución en diclorometano, 0.5 M) se le añadió a una solución de morfolina (0.1 g) en 5 mL de tolueno a temperatura
20 ambiente. Después de 30 minutos se le añadió éster metílico de ácido 3-[3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenoximetil]-benzoico (50 mg) en 2 mL de tolueno y la solución se calentó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió HCl diluido y se extrajo
25 con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se

lavarón con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa. EM (ES) m/z 536.2.

5

Ejemplo 49N-(1-Benzotien-2-ilmetil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 Etapa 5. EM (ES) m/z 478.1.

15

Ejemplo 50N-(1-Benzotien-3-ilmetil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y benzo[b]tiofeno-3-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 Etapa 5.

20

EM (ES) m/z 478.0;Ejemplo 51[3-(8-Cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil] { [4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]metil}amina

25

El compuesto del título se preparó a partir de 3-

(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina y 4-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 Etapa 5. EM (ESI) m/z 546.

5

Ejemplo 52**3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro anilina y hidrocina montrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. EM (ES) m/z 347.

10

Ejemplo 53**3-Bencil-4-[3-(benciloxi)fenil]-8-clorocinolina**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y bromuro de bencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. EM (ES) m/z 436.8.

Ejemplo 54**3-Bencil-8-cloro-4-(3-{[5-cloro-2-**

20

(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y bromuro de 5-cloro-2-(trifluorometil)bencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14.

25

EM (ES) m/z 539.0.

Ejemplo 55

3-Bencil-8-cloro-4-{3-[(1-metil-1H-indol-7-il)metoxi]fenil}cinolina

Una mezcla de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-
5 fenol (0.045 g, 0.13 mmoles), PPh₃ soportado por polímero
(0.3g, - 1 mmoles) en cloruro de metileno (5 mL) se agitó a
temperatura ambiente durante 30 minutos. (1-metil-1H-indol-
7-il)-metanol (0.045 g, 0.28 mmoles) y se le añadió mediante
goteo DIAD (0.045g, 0.23mmol) en 1 mL de cloruro de metileno.
10 Después de 1hr, la reacción se filtró, se concentró y
purificó mediante HPLC semi-preparativa para dar un sólido
amarillento pálido (0.025g). EM (ESI) m/z 490.

Ejemplo 56

15 3-Bencil-8-cloro-4-(3-{ [2-cloro-3-
(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-
(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y (2-cloro-3-
trifluorometil-fenil)-metanol de acuerdo con el procedimiento
20 del Ejemplo 55. EM (ES) m/z 538.7.

Ejemplo 57

3-Bencil-8-cloro-4-(3-{ [2-fluoro-3-
(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina

25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-

00:00

(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y (2-fluoro-3-(trifluorometil-fenil)-metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 55. EM (ES) m/z 522.8.

5

Ejemplo 583-Bencil-8-cloro-4-{3-[(2-clorobencil)oxi]fenil}cinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y bromuro de 2-clorobencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14.

10 EM (ES) m/z 470.8.

Ejemplo 593-Bencil-8-cloro-4-(3-{[3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil}cinolina

15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y bromuro de 3-trifluorometilbencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. EM (ES) m/z 504.8.

20

Ejemplo 603-Bencil-8-cloro-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil}cinolina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenol y bromuro de 5-fluoro-2-

25 trifluorometilbencilo de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 14. EM (ES) en/z 523.0.

Ejemplo 61

N-[3-(3-Bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]N[(1-metil-1H-indol-7-il)metil] amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-bencil-8-cloro-cinolin-4-il)-fenilamina y 1-metil-1H-indol-7-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 Etapa 5. EM (ESI) m/z 489.

Ejemplo 62

3-(3-Bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol

Etapa 1: A una solución enfriada (0°C) de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-3-trifluorometil-benzamida (5.0g, 20 mmoles) en THF (50ml) se le añadió cloruro de fenetilmagnesio (50ml de 1.0M en THF) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2hr, la reacción se vertió en HCl 2N y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 5% EtOAc/Hexano) para dar 1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-fenil-propan-1-ona como un aceite transparente (4.8g). EM (ES) m/z 297.0.

Etapa 2: Una solución de 1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-fenil-propan-1-ona (4.8g, 16.2 mmoles) e hidróxido de amonio (150ml de 30% solution) en DME

(50 ml) se calentó a 140°C en un reactor de presión de acero. Después de 3 hr, la reacción se enfrió a 0°C, el reactor de presión de acero se abrió y la reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 1-(2-amino-3-trifluorometil-fenil)-3-fenil-propan-1-ona como un aceite amarillo (4.3g). EM (ES) *m/z* 293.9.

Etapa 3: A una solución de 1-(2-amino-3-trifluorometil-fenil)-3-fenil-propan-1-ona (4.2g, 13.8 mmoles) en AcOH (70 ml) y H₂SO₄ (1 Oml) se le añadió una solución de NaNO₂ (1.8g en 10 mL de H₂O). La reacción se calentó entonces a 70°C. Después de 1.5 hr, la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 3-bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-ol como un sólido oscuro que se trituró con 20% de éter/ hexano y se recolectó mediante filtración (1.7g). EM (ES) *m/z* 305.1.

Etapa 4: Una solución de 3-bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-ol (1.6g, 4.4 mmoles) y POBr₃ (2.5 g, 8.7mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 75°C. Después de 1hr, la reacción se enfrió y se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc que se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido. El sólido se trituró con MeOH y se filtró para dar 3-bencil-4-bromo-8-trifluorometil-cinolina (1.7g). EM (ES) *m/z* 366.7.

Etapa 5: Una solución de 3-bencil-4-bromo-8-trifluorometil-cinolina (1.7g, 4.6 mmoles) y ácido 3-

00/93

hidroxifenilborónico (0.84g, 6.0 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300mg) y K_3PO_4 (3.0g) en dioxano (50ml) se calentó a reflujo. Después de 6 hr, la reacción se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el
5 producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 10% EtOAc/Hexano) para dar un sólido 1.3g. EM (ES) m/z 381.1.

Ejemplo 63

10 3-Bencil-4-(3-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina

El compuesto del título 62 Etapa 5 excepto usando ácido 3-fluorofenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM (ES) m/z 382.8.

Ejemplo 64

15

3-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina

El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 4-fluorofenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM

20 (ES) m/z 382.9

Ejemplo 65

3-Bencil-4-(2-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina

El compuesto del título se hizo de la misma forma
25 que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 2-

fluorofenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM
(ES) m/z 382.8.

Ejemplo 66

5 3-Bencil-8-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-fenil)-cinolina

El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 4-trifluorometilfenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM (ES) m/z 432.9.

10

Ejemplo 67

3-Bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina

El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM (ES) m/z 416.8.

Ejemplo 68

3-Bencil-4-(3-trifluorometil-fenil)-8-trifluorometil-cinolina

20 El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 3-trifluorometilfenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM (ES) m/z 432.9.

25

Ejemplo 693-Bencil-4-(3-metoxi-fenil)-8-trifluorometil-cinolina

El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 3-5 metoxifenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM (ES) m/z 394.8.

Ejemplo 703-Bencil-4-(3-clorofenil)-8-trifluorometil-cinolina

10 El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 3-clorofenilborónico como el reactivo de acoplamiento, EM (ES) m/z 398.8.

Ejemplo 713-Bencil-4-(4-metoxifenil)-8-trifluorometil-cinolina

15 El compuesto del título se hizo de la misma forma que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 4-metoxifenilborónico como el reactivo de acoplamiento. EM
20 (ES) m/z 394.9.

Ejemplo 723-(8-Trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol

El compuesto del título se hizo de la misma forma
25 que en el Ejemplo 62 Etapa 5 excepto usando ácido 3-

hidroxifenilborónico como el reactivo de acoplamiento y 4-cloro-8-trifluorometil-cinolina como el cloruro. EM (ES) m/z 291.0.

5

Ejemplo 733-Bencil-4-(3-{ [5-cloro-2-(trifluorometil)bencil] oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo mediante el método mostrado en el esquema de reacción 6. Una
10 solución de 3-(3-bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol (190mg, 0.5mmol), bromuro de 5-cloro-2-trifluorobencilo (270mg, 1 mmoles) y K_2CO_3 (350mg) en acetona (10 ml) se calentó a reflujo. Después de 4 hr, la reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El
15 producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 10% EtOAc/ Hexano) para dar una espuma blanca (0.12g). EM (ES) m/z 573.1.

Ejemplo 74

20 3-Bencil-4-(3-{ [2-(trifluorometoxi)bencil] oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2-trifluorometoxibencilo como el reactivo alquilante. EM (ES)
25 m/z 555.1.

Ejemplo 753-Bencil-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-
8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma
5 que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2-
trifluorometil-5-fluorobencilo como el reactivo alquilante.
EM (ES) m/z 557.2.

Ejemplo 76

10 3-Bencil-4-{3-[(2,5-diclorobencil)oxi]fenil}-8-
(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma
que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2,5-
diclorobencilo como el reactivo alquilante. EM (ES) m/z
15 539.0.

Ejemplo 77

3-Bencil-4-{3-[(2,6-diclorobencil)oxi]fenil}-8-
(trifluorometil)cinolina

20 El compuesto del título se hizo en la misma forma
que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2,6-
diclorobencilo como el reactivo alquilante. EM (ES) m/z
539.0.

Ejemplo 783-Bencil-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-
8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma
5 que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 3-
trifluorometil-2-fluorobencilo como el reactivo alquilante.
EM (ES) m/z 557.0.

Ejemplo 7910 3-Bencil-4-(3-{[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-
8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma
que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 3-
trifluorometil-2-clorobencilo como el reactivo alquilante.
15 EM (ES) m/z 573.1.

Ejemplo 803-Bencil-4-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-8-
(trifluorometil)cinolina

20 El compuesto del título se hizo en la misma forma
que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 3,4-
diclorobencilo como el reactivo alquilante. EM (ES) m/z
539.0.

Ejemplo 813-Bencil-4-{3-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma
5 que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2-cloro-5-fluorobencilo como el reactivo alquilante. EM (ES) m/z 523.1.

Ejemplo 82

10 Ácido 3-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)benzoico

El compuesto del título se hizo en la misma forma
que en el ejemplo 73 excepto usando éster metílico de ácido
3-bromometil-benzoico como el reactivo alquilante seguido por
15 hidrólisis NaOH. EM (ES) m/z 514.8.

Ejemplo 83

Ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)benzoico

20 El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 73 excepto usando éster metílico de ácido 4-bromometil-benzoico como el reactivo alquilante seguido por hidrólisis NaOH. EM (ES) m/z 514.8.

25

Ejemplo 84Ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-3-clorobenzoico

El compuesto del título se hizo en la misma
 5 forma que en el ejemplo 73 excepto usando éster
 metílico de ácido 4-bromometil-3-clorobenzoico como
 el reactivo alquilante seguido por hidrólisis NaOH.
 EM (ES) m/z 548.8.

10

Ejemplo 85Ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-2-metoxibenzoico

El compuesto del título se hizo en la misma
 forma que en el ejemplo 73 excepto usando éster
 15 metílico de ácido 4-bromometil-2-metoxibenzoico como
 el reactivo alquilante seguido por hidrólisis NaOH.
 EM (ES) m/z 544.8.

Ejemplo 86

20

4-(3-{[5-Fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma
 que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2-
 trifluorometil-5-fluorobencilo como el agente alquilante y 3-
 25 (8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol. EM (ES) m/z 467.1.

Ejemplo 87

4-(3-{[5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2-trifluorometil-5-clorobencilo como el agente alquilante y 3-(8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol. EM (ES) m/z 482.9.

Ejemplo 88

10 4-(3-{[2-(Trifluorometoxi)bencil] oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 73 excepto usando bromuro de 2-trifluorometoxibencil como el agente alquilante y 3-(8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol. EM (ES) m/z 465.0.

Ejemplo 89

3-Bencil-4-{3-[(1-metil-1H-indol-2-il)metoxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina

20 El compuesto del título se hizo mediante el método mostrado en el esquema de reacción 6. A una solución de 3-(3-bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol (190mg, 0.5 mmoles), (1-metil-1H-indol-2-il)-metanol (120 mg, 0.75 mmoles), PPh₃ (262 mg, 1.0 mmoles) en éter (10ml) se le
25 añadió mediante goteo DIAD (202mg, 1.0 mmoles). Después de

3hr, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 10% EtOAc/ Hexano) para dar una espuma blanca (0.12g). EM (ES) m/z 524.1.

5

Ejemplo 90

4-(3-{[2-(Trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 89 excepto usando (5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-il)-metanol. EM (ES) m/z 542.2.

10

Ejemplo 91

Ácido 7-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 89 excepto usando éster metílico de ácido 7-hidroximetil-1-metil-1H-indol-3-carboxílico seguido por hidrólisis NaOH. EM (ES) m/z 568.2.

15

20

Ejemplo 92

Ácido [2,5-dimetil-4-({3-[8-(trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)fenil] acético

El compuesto del título se hizo mediante agitación de 3-(8-trifluorometil-cinolin-4-il)-benzaldehído (0.15g, 0.5mmol), ácido (4-amino-2,5-dimetil-fenil)-acético (0.15g,

25

0.8mmol) y NaHB(OAc)₃ (0.5g) en DMF/AcOH a temperatura ambiente. Después de 24hr, la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró y el producto se purificó mediante HPLC para dar un
5 solido amarillo (80mg). EM (ESI) m/z 464.

Ejemplo 93

Ácido [5-({3-[8-(trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)- 1-naftil]acético

10 El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 92 excepto usando ácido (5-amino-naftalen-1-il)-acético como la amina. EM (ES) m/z 488.0.

Ejemplo 94

3-Bencil-8-cloro-4-(3-{ [2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)cinolina

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 14 a partir de 3-(3-bencil-8-cloro-cinolin-4-il)-fenol y 2-bromometil-1-cloro-4-trifluorometil-benceno. EM
20 (ES) m/z 521.0.

Ejemplo 95

3-Bencil-8-cloro-4-(3-{ [2-cloro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina

25 El compuesto del título se hizo en la misma forma

que en el ejemplo 14 a partir de 3-(3-bencil-8-cloro-cinolin-4-il)-fenol y 1-bromometil-2-trifluorometoxi-benceno. EM (ES) m/z 539.0.

5

Ejemplo 963-[3-Bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]benzaldehído

El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 13 a partir de 3-bencil-4-bromo-8-trifluorometil-cinolina y ácido 3-formil-fenilborónico. EM

10 (ES) m/z 393.2.Ejemplo 97Ácido [4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]bencil}amino)-2,3-dimetilfenil] acético

15 El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 92 mediante aminación reductiva entre 3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]benzaldehído y ácido (4-amino-2,5-dimetil-fenil)-acético. EM (ES) m/z 555.8.

20

Example 983-Bencil-4-{3-[(1-metil-1H-indol-7-il)metoxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina

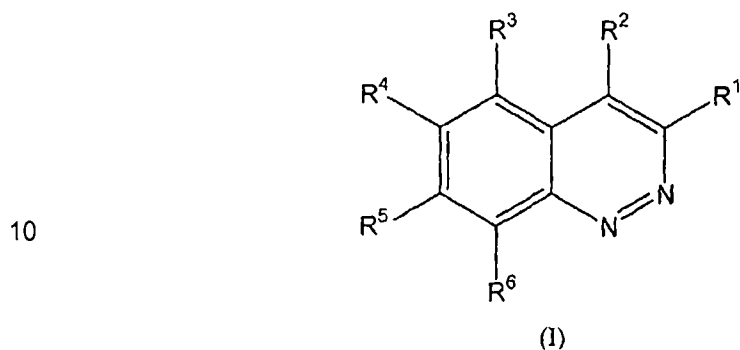
El compuesto del título se hizo en la misma forma que en el ejemplo 73 excepto usando 7-bromometil-1-metil-1H-

25 indol como el reactivo alquilante. EM (ES) m/z 524.1.

REIVINDICACIONES

00110

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la
5 fórmula (I):



en donde:

R¹ es:

- 15 (i) hidrógeno; o
- (ii) alquilo de C₁-C₂₀ o haloalquilo de C₁-C₂₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a; o
- (iii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16
20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b; o
- (iv) aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o
- 25 (v) alqueno de C₂-C₂₀ o alquino de C₂-C₂₀, cada

uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ;

(vi) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

5 (vii) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; -
 10 $OC(O)R^i$ $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $-C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

R^2 es:

(i) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16
 15 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(ii) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

20 (iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
 25 1 a 10 de R^f ;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es, independientemente:

- (i) hidrógeno, halo; NR^gR^h ; nitro; azido, hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{20} o haloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalcoxi de C_3-C_{20} o halocicloalcoxi de C_3-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalquenoiloxi de C_3-C_{20} , heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenoiloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{20} o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalquenoiloxi de C_3-C_{20} , tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tioheterocicloalquenoiloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ;

ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

5 (ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

10 (iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

(v) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

20 (vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

R^a cada que se presenta es, independientemente NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18}

incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
 opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; heteroaralcoxi o aralcoxi de
 C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se
 sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; cicloalcoxi de C_3-
 5 C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ;
 heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos;
 heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto;
 tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi o
 tiheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de
 10 los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;
 tioaralcoxi o tiheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20
 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
 1 a 10 de R^c ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de
 C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tiheterocicliloxi
 15 incluyendo 3-20 átomos; tiheterocicloalqueniloxi incluyendo
 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; -
 $C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; -
 $SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; -
 $NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;
 20 R^b cada que se presenta es, independientemente:
 (i) halo; NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxil; alcoxil de
 C_1-C_{20} o haloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se
 sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxil o
 heteroariloxil de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de
 25 los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b o $R^{b'}$;

heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; cicloalcoxi de C_3-C_{16} o halocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^i ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} o tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de

R^a; o

(iii) cicloalquilo de C₃-C₂₀ o halocicloalquilo de C₃-C₂₀, sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e; o

(iv) cicloalquenilo de C₃-C₂₀, heterociclilo
5 incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f; o

(v) alquenilo de C₂-C₂₀ o alquinilo de C₂-C₂₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de
10 R^d; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o

(vii) arilo o heteroarilo de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16
15 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^{b'};

R^{b'} cada que se presenta es, independientemente, halo; NR^gR^h; nitro; azido; hidroxilo; alquilo de C₁-C₂₀, haloalquilo de C₁-C₂₀, alquenilo de C₂-C₂₀; alquinilo de C₂-C₂₀;
20 cicloalquilo de C₃-C₂₀; halocicloalquilo de C₃-C₂₀; cicloalquenilo de C₃-C₂₀, heterociclilo incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos; aralquilo de C₇-C₂₀; heteroaralquilo incluyendo 6-20 átomos; alcoxi de C₁-C₂₀; haloalcoxi de C₁-C₂₀; ariloxi o heteroariloxi
25 de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos; heteroaralcoxi o aralcoxi de

- C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C₃-C₁₆ o halocicloalcoxi de C₃-C₁₆; cicloalqueniloxi de C₃-C₂₀, heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto;
- 5 tialcoxi de C₁-C₂₀ o tiohaloalcoxi de C₁-C₂₀; tioariloxi o tiheteroariloxi de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi o tiheteroaralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos; tiocicloalcoxi de C₃-C₁₆ o tiohalocicloalcoxi de C₃-C₁₆; tiocicloalqueniloxi de C₃-C₂₀, tiheterocicliloxi incluyendo
- 10 3-20 átomos o tiheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C₁-C₃; -C(O)NR^gR^h; -OC(O)NR^gR^h; -C(O)Rⁱ, -C(O)ORⁱ; -OC(O)Rⁱ; -C(O)SRⁱ; -SC(O)Rⁱ; -C(S)SRⁱ; -SC(S)Rⁱ; -NR^jC(O)Rⁱ; -NR^jC(O)ORⁱ; -NR^jC(O)NR^gR^h; -S(O)_nR^k; -NR^jS(O)_nRⁱ; C(NR^m)Rⁱ; o -P(O)(OR^g)(OR^h);
- 15 R^c cada que se presenta es, independientemente:
- (i) halo; NR^gR^h; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; =NRⁱ; alcoxi de C₁-C₂₀ o haloalcoxi de C₁-C₂₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a; ariloxi o heteroariloxi de C₆-C₁₈ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de
- 20 los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b; heteroaralcoxi o aralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c o R^{c'}; cicloalcoxi de C₃-C₁₆ o halocicloalcoxi de C₃-C₁₆, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10
- 25 de R^e; cicloalqueniloxi de C₃-C₂₀, heterocicliloxi incluyendo

no se

3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} o 10 tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; 15 ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada 20 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo 25 incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-20

átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

(v) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c o $R^{c'}$; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

R^d cada que se presenta es, independientemente, halo, NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tiooxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi de C_6-C_{18} ; heteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; aralcoxi de C_7-C_{20} ; heteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi de C_6-C_{18} ; tioheteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi de C_7-C_{20} ; tioheteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20

00000

átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$;

5 R^c es oxo; tioxo; $=NR^m$; o $R^{b'}$;

R^e cada que se presenta es, independientemente:

- (i) NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi de C_6-C_{18} ; heteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; aralcoxi de C_7-C_{20} ;
- 10 heteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi de C_6-C_{18} ;
- 15 C_{18} ; tiorheteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi de C_7-C_{20} ; tiorheteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tiorheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; tiorheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20
- 20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

- (ii) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada
- 25 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de

R^d ; o

(iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

5 R^f cada que se presenta es, independientemente:

(i) halo, NR^gR^h ; nitro; azido; hidroxilo; oxo; tioxo; $=NR^m$; alcoxi de C_1-C_{20} ; haloalcoxi de C_1-C_{20} ; ariloxi de C_6-C_{18} ; heteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; aralcoxi de C_7-C_{20} ; heteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; cicloalcoxi de C_3-C_{16} ; 10 halocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} ; tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} ; tioariloxi de C_6-C_{18} ; tioheteroariloxi incluyendo 5-16 átomos; tioaralcoxi de 15 C_7-C_{20} ; tioheteroaralcoxi incluyendo 6-20 átomos; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} ; tiocicloalqueniloxi de C_3-C_{20} ; tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos; tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos; ciano; formilo; alquilendioxi de C_1-C_3 ; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

(ii) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de 25 R^a ; o

(iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ;

5 cada uno de R^g , R^h , R^i y R^j , cada que se presenta es, independientemente:

(i) hidrógeno; o

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ;

10 (iii) alquenilo de C_2-C_{20} o alquinilo de C_2-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^d ; o

(iv) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 15 1 a 10 de R^e ; o

(v) cicloalquenilo de C_3-C_{20} , heterociclilo incluyendo 3-16 átomos o heterocicloalquenilo incluyendo 3-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ; o

20 (vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 25 1 a 10 de R^b ;

R^k es R^i , OR^i o NR^gR^h ;

R^m es hidrógeno; alquilo de C_1-C_{12} o haloalquilo de C_1-C_{12} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a ; alquenilo de C_2-C_{20} ; alquinilo de C_2-C_{20} ; 5 aralquilo de C_7-C_{20} ; heteroaralquilo incluyendo 6-20 átomos; cicloalquilo de C_3-C_{20} ; cicloalquenilo de C_3-C_{20} ; heterociclilo incluyendo 3-20 átomos; heterocicloalquenilo incluyendo 3-20 átomos; arilo de C_6-C_{18} ; heteroarilo incluyendo 5-16 átomos; NR^gR^h o OR^i ; y

10 n es 0, 1 ó 2; o una sal del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es:

(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1-10 de 15 R^a ; o

(iii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} 20 incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-10 de R^c ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o - 25 $P(O)(OR^g)(OR^h)$

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es:

(ii) alquilo de C_1-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

5 (iii) arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(iv) aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(viii) $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$; $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$; $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o $-P(O)(OR^g)(OR^h)$.

10

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es alquilo de C_1-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^a .

15

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es CH_3 .

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es arilo de C_6-C_{10} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^b .

20

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 de R^b .

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es fenilo.

25

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^c .

5 10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es bencilo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es hidrógeno.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es:

10 (i) arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(ii) aralquilo de C_7-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

15 (iii) cicloalquilo de C_3-C_{20} o halocicloalquilo de C_3-C_{20} , opcionalmente sustituido con 1 a 10 de R^e ; o

(iv) cicloalquenilo de C_3-C_{20} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^f .

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^2 es arilo
20 o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b .

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^2 es arilo C_6-C_{18} sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^b

25 15. El compuesto de conformidad con cualquiera de

00000

las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^2 es arilo de C_6-C_{10} , sustituido opcionalmente con 1 a 5 de R^b .

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^2 es 5 fenilo sustituido opcionalmente con 1-3 de R^b ;

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^b cada que se presenta es, independientemente:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxilo; alcoxi de C_1-C_{20} 10 sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxi o heteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ; 15 cicloalcoxi de C_3-C_{16} o halocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; cicloalqueniloxi de C_3-C_{20} , heterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o heterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de 20 R^f ; mercapto; tioalcoxi de C_1-C_{20} o tiohaloalcoxi de C_1-C_{20} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; tioariloxi o tioheteroariloxi de C_6-C_{18} incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $R^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C_7-C_{20} 25 incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; tiocicloalcoxi de C_3-C_{16} o
 tiohalocicloalcoxi de C_3-C_{16} , cada uno de los cuales se
 sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^e ; tiocicloalqueniloxi
 de C_3-C_{20} , tioheterocicliloxi incluyendo 3-20 átomos o
 5 tioheterocicloalqueniloxi incluyendo 3-20 átomos, cada uno de
 los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^f ;
 ciano; $-C(O)NR^gR^h$; $-OC(O)NR^gR^h$; $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$; $-OC(O)R^i$; $-$
 $C(O)SR^i$; $-SC(O)R^i$; $-C(S)SR^i$; $-SC(S)R^i$; $-NR^jC(O)R^i$; $-NR^jC(O)OR^i$;
 $-NR^jC(O)NR^gR^h$; $-S(O)_nR^k$; $-NR^jS(O)_nR^i$; $C(NR^m)R^i$; o
 10 $P(O)(OR^g)(OR^h)$; o

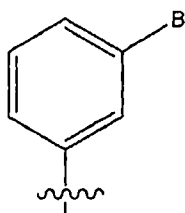
(ii) alquilo de C_1-C_{20} o haloalquilo de C_1-C_{20} , cada
 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de
 R^a ; o

(vi) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20}
 15 incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
 opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vii) arilo o heteroarilo de C_6-C_{18} incluyendo 5-16
 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
 1 a 10 de $R^{b'}$;

20 18. El compuesto de conformidad con cualquiera de
 las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque R^2 es
 fenilo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de
 las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque R^2 es:



5

en donde B es:

(i) halo; NO_2 ; NR^gR^h ; hidroxil; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ sustituido opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; ariloxil o heteroariloxil de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; heteroaralcoxi o aralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye con 1-10 de R^c ; tioariloxil o tioheteroariloxil de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$; $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$;

$-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$; o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$; o

(ii) alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^a ; o

(iii) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; o

(iv) aralquilo o heteroaralquilo de C_7-C_{20} incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(v) hidrógeno.

5 20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es hidroxil.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es NH_2 .

10 22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es halo.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es alcoxi C_1-C_6 .

15 24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es haloalquilo de C_1-C_4 .

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es $-C(O)R^i$.

20 26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es alquilo de C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 de R^a .

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque R^a es NR^gR^h .

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es $-NR^jC(O)NR^gR^h$.

25 29. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 19, caracterizado porque B es:

(i-B) NR^gR^h , en donde uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro es aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente
5 con 1 a 10 de R^c ; o arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^b ; o

(ii-B) ariloxi o heteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
10 opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; o heteroaralcoxi o aralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(iii-B) tioariloxi o tiorheteroariloxi de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye
15 opcionalmente con 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; o tioaralcoxi o tiorheteroaralcoxi de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c ; o

(vi-B) arilo o heteroarilo de $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ incluyendo 5-16 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
20 1 a 10 de $\text{R}^{b'}$; o aralquilo o heteroaralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c .

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es:

25 (i-B') NR^gR^h , en donde uno de R^g y R^h es hidrógeno y el otro

es aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c;

(ii-B') aralcoxi o heteroaralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o

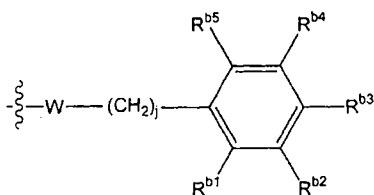
(iii-B') tioaralcoxi o tioheteroaralcoxi de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c; o

(iv-B') aralquilo o heteroaralquilo de C₇-C₂₀ incluyendo 6-20 átomos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 10 de R^c.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque R^b, R^{b'} y R^c cada que se presentan son cada uno, independientemente, halo; NO₂; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₁₀; haloalcoxi de C₁-C₁₀; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ o haloalquilo de C₁-C₁₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a; o -C(O)ORⁱ.

32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque R^a es -C(O)OH o -C(O)OCH₃.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque B es:



00000

en donde:

W es NR^j, O, S o está ausente;

j es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, y R^{b5} es,

5 independientemente, hidrógeno, halo; NO₂; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₁₀; haloalcoxi de C₁-C₁₀; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ o haloalquilo de C₁-C₁₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a; o -C(O)ORⁱ.

10 34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque W es NR^j, O o S.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R^j es hidrógeno.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, caracterizado porque j es 1.

15 37. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, caracterizado porque uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} o R^{b5} es halo; NO₂; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₁₀; haloalcoxi de C₁-C₁₀; ciano; -C(O)Rⁱ; alquilo de C₁-C₁₀ o haloalquilo de C₁-C₁₀, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^a; o -C(O)ORⁱ; y los
20 otros cuatro son hidrógeno.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque R^{b3} es alquilo de C₁-C₄ sustituido con 1 de R^a.

25 39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque R^{b3} es -CH₂C(O)OH, -

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, caracterizado porque R^{b1} es haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$.

5 41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, caracterizado porque dos de R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} y R^{b5} son cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; ciano; - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los
10 cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^{a} ; o - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$; y los otros tres pueden ser hidrógeno.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque R^{b1} y R^{b4} son cada uno, independientemente, halo; NO_2 ; hidroxilo; alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;
15 haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; ciano; - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 5 de R^{a} ; o - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}}$; y cada uno de R^{b2} , R^{b3} y R^{b5} es hidrógeno.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R^{b1} y R^{b4} son cada uno, independientemente, halo; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$; haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; o alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$.
20

44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque R^{b1} y R^{b2} son cada uno, independientemente halo; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$; haloalquilo de
25

C₁-C₄; o cada uno de R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque R^{b2} y R^{b3} son, independientemente, halo; alcoxi de C₁-C₆; o -C(O)ORⁱ; y cada uno de R^{b1}, R^{b4} y R^{b5} es hidrógeno.

46. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, caracterizado porque cada uno de R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o halo.

47. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, caracterizado porque cada uno de R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, caracterizado porque R⁶ es alquilo de C₁-C₁₀;

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque R⁶ es CH₃.

50. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, caracterizado porque R⁶ es haloalquilo de C₁-C₁₀.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque R⁶ es CF₃.

52. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, caracterizado porque R⁶ es halo.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque R⁶ es cloro.

54. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es uno de los siguientes:

- 3-bencil-4-fenil-8-(trifluorometil)cinolina;
- 5 8-metil-3,4-difenilcinolina;
- 3,4-difenil-8-(trifluorometil)cinolina;
- 8-bromo-3,4-difenilcinolina;
- 8-cloro-3,4-difenilcinolina;
- ácido [4-({[3-(8-metil-3-fenilcinolin-4-
- 10 il)fenil]amino)metil]fenil]acético;
- 3-(8-cloro-3-fenil-cinolin-4-il)-fenilamina;
- éster metílico de ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenil-
- cinolin-4-il)-fenilamino]-metil}-fenil)-acético;
- ácido [4-({[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
- 15 il)fenil]amino)metil]fenil]acético;
- N-[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]-N-
- fenilurea;
- 3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenol;
- ácido (4-{[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
- 20 il)fenoxi]metil}fenil)acético;
- 3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenol;
- (4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-
- il)fenoxi]metil}fenil)acetato de metilo;
- ácido (4-{[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-
- 25 il)fenoxi]metil}fenil)acético;

- ácido [4-({[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenil]tio}metil)fenil]acético;
- ácido 2-[4-({[3-(8-cloro-3-metilcinolin-4-il)fenoxi]metil}fenil)-2-metilpropanoico;
- 5 8-cloro-4-{3-[(2,5-dimetilbencil)oxi]fenil}-3-metilcinolina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](2,3-dimetilbencil)amina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](2,5-
- 10 dimetilbencil)amina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](1-naftilmetil)amina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](3,4-diclorobencil)amina;
- 15 [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]amina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]amina;
- 2-[4-({[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-
- 20 il)fenil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanoato de metilo;
- ácido 2-[4-({[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanoico;
- 4-{3-[(2-bromo-5-metoxibencil)oxi]fenil}-8-cloro-3-fenilcinolina;
- 25 8-cloro-4-(3-{[5-cloro-2-

- (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-3-fenilcinolina;
8-cloro-4-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-3-fenilcinolina;
[3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil][5-fluoro-2-
- 5 (trifluorometil)bencil]amina;
[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][(1-metil-1H-indol-2-il)metil]amina;
[3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]amina;
[3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil][2-cloro-3-
- 10 (trifluorometil)bencil]amina;
[3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil](2,3-dimetilbencil)amina;
[3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil][5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amina;
- 15 [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil](2-naftilmetil)amina;
[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amina;
[3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][2-fluoro-5-
- 20 (trifluorometil)bencil]amina;
N-(5-bromo-2-fluorobencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina;
N-(5-bromo-2-metoxibencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina;
- 25 [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][2-fluoro-3-

- (trifluorometil)bencil]amina;
- N-[2,5-Bis(trifluorometil)bencil]-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina;
- [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil](1-naftilmetil)amina;
- 5 N-(2-bromo-5-metoxibencil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina;
- [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil][(1-metil-1H-indol-2-il)metil]amina;
- 10 [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][(1-metil-1H-indol-7-il)metil]amina;
- [3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil](3,4-diclorobencil)amina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil][(3-metil-1-benzotien-2-il)metil]amina;
- 15 8-cloro-4-(3-{[3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]oxi}fenil)-3-fenilcinolina;
- N-(1-benzotien-2-ilmetil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina;
- 20 N-(1-benzotien-3-ilmetil)-3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)anilina;
- [3-(8-cloro-3-fenilcinolin-4-il)fenil]{[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]metil}amina;
- 3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenol;
- 25 3-bencil-4-[3-(benciloxi)fenil]-8-clorocinolina;

- 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil) cinolina;
- 3-bencil-8-cloro-4-{3-[(1-metil-1*H*-indol-7-il)metoxi]fenil}cinolina;
- 5 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
- 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
- 3-bencil-8-cloro-4-{3-[(2-
- 10 clorobencil)oxi]fenil}cinolina;
- 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
- 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
- 15 N-[3-(3-bencil-8-clorocinolin-4-il)fenil]-N-[(1-metil-1*H*-indol-7-il)metil]amina;
- 3-(3-bencil-8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol;
- 3-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 20 3-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 3-bencil-4-(2-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 3-bencil-8-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-
- 25 fenil)-cinolina;

p. 277

- 3-bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 3-bencil-4-(3-trifluorometil-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 5 3-bencil-4-(3-metoxi-fenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 3-bencil-4-(3-clorofenil)-8-trifluorometil-cinolina;
- 3-bencil-4-(4-metoxifenil)-8-trifluorometil-
- 10 cinolina;
- 3-(8-trifluorometil-cinolin-4-il)-fenol;
- 3-bencil-4-(3-{[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
- 3-bencil-4-(3-{[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)-S-
- 15 (trifluorometil)cinolina;
- 3-bencil-4-(3-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
- 3-bencil-4-{3-[(2,5-diclorobencil)oxi]fenil}-8-
- 20 (trifluorometil)cinolina;
- 3-bencil-4-{3-[(2,6-diclorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina;
- 3-bencil-4-(3-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
- 25 3-bencil-4-(3-{[2-cloro-3-

- (trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
 3-bencil-4-{3-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina;
 3-bencil-4-{3-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina;
 5 8-(trifluorometil)cinolina;
 ácido 3-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)benzoico;
 ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)benzoico;
 10 ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cimiolin-4-il]fenoxi}metil)-3-clorobenzoico;
 ácido 4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-2-metoxibenzoico;
 4-(3-{[5-Fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
 15 4-(3-{[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
 4-(3-{[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)-8-(trifluorometil)cinolina;
 20 3-bencil-4-{3-[(1-metil-1H-indol-2-il)metoxi]fenil}-S-(trifluorometil)cinolina;
 ácido 7-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]fenoxi}metil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
 ácido [2,5-dimetil-4-({3-[8-(trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)fenil]acético;
 25

0000

- ácido [5-({3-[8-(Trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)-1-naftilo]acético;
- 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)cinolina;
- 5 3-bencil-8-cloro-4-(3-{[2-cloro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)cinolina;
- 3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]benzaldehído;
- ácido [4-({3-[3-bencil-8-(trifluorometil)cinolin-4-il]bencilo}amino)-2,3-dimetilfenil]acético o
- 10 3-bencil-4-{3-[(1-metil-1H-indol-7-il)metoxi]fenil}-8-(trifluorometil)cinolina;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
55. Una composición farmacéutica
- 15 caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 56. Un método para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por receptor X del hígado, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del tratamiento, un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las
- 25 reivindicaciones 1 a 54 o una sal farmacéuticamente

No. 1, 9

aceptable del mismo.

57. Un método para prevenir o tratar una enfermedad cardiovascular, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del
5 tratamiento, un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la enfermedad
10 cardiovascular es síndrome coronario agudo o restenosis.

59. Un método para prevenir o tratar enfermedad de Alzheimer, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del
15 tratamiento, un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. Un método para prevenir o tratar diabetes tipo I o diabetes tipo II, caracterizado porque
20 comprende administrar a un sujeto en necesidad del tratamiento, un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

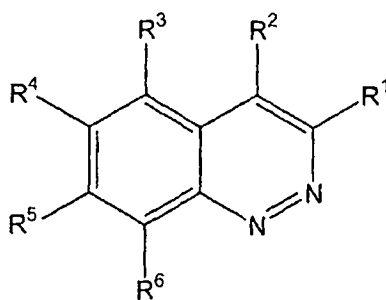
61. Un método para prevenir o tratar una enfermedad
25 inflamatoria, caracterizado porque comprende administrar a un

sujeto en necesidad del tratamiento, un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a moduladores a base de receptores X de hígado (LXRs) de la fórmula (I)

5



10

(I)

en donde R² es un anillo que contiene residuos, particularmente un residuo fenilo. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional 952
PCT/US2006/007224

A. CLASIFICACION DEL TEMA

INV. C07D237/28 C07D403/12 C07D409/12 A61K31/502 A61P9/00
A61P25/28 A61P3/10 A61P29/00

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

C07D A61K A61P

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados :

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados) :

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	YAMAZAKI T ET AL: "Cinnoline chemistry XIII. 4-Aziridinocinnolines (1)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 15, Septiembre 1978 (1978-09), páginas 1039-1040, XP002387353 todo el documento	1, 11, 46, 47, 52, 53, 55, 56
X	ATKINSON C M ET AL: "Cinnolines. Part XIV. N-Oxides of 4-arylcinnolines. Conversion of 4-substituted cinnolines into indoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1947, páginas 1649-1652, XP002387354 todo el documento	1-10, 12-18, 46, 47

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que defrenglón el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicacion(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 junio 2006

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

12/07/2006

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Autorizado

Allard, M

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/007224

453

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría°	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	AMES D E ET AL: "Cinnolines. Part XII. 1,3-Diphenyl-2H-pyrrolo[3,4-c]cinnoline. Structure and N-ethyl derivatives" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY (C), 1969, páginas 1795-1798, XP002387355 todo el documento, particularmente página 1796; compuesto IVe ----	1-3, 9 10, 12 46, 47
X	STOERMER R ET AL: "Eine neue Synthese von Cinnolin-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 42, 1909, páginas 3115-3132, XP002387356 todo el documento, particularmente páginas 3124 y 3131 ----	1-5, 11-18, 46, 47
X	ALLEN C F H ET AL: "Some 3,4-diphenylcinnolines y related compuestos" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 73, no. 12, 19 Diciembre 1951 (1951-12-19), páginas 5850-5856, XP002387357 todo el documento, particularmente página 5855, tabla IV ----	1-3, 6-8 12-18 46-49, 54
X	ROSS B S ET AL: "Tetracyclic pyridazines as potential psychopharmacological agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 7, Julio 1985 (1985-07), páginas 870-875, XP002387358 todo el documento, particularmente página 871, esquema II, y página 872, tabla II, compuesto 7 ----	1-4, 12-17, 19, 22, 46, 47, 55, 56
X	GAUTHERON CHAPOULAUD V ET AL: "Synthesis of 4,8-diarylcinnolines and quinazolines with potential applications in nonlinear optics. Diazines. Part 28" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 30, 21 Julio 2000 (2000-07-21), páginas 5499-5507, XP004210215 todo el documento, particularmente compuestos 4-6 y 16-19 ---- -/--	1, 11-19 46, 47

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/007224

454

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES		
Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	MATSUNO K ET AL: "Potent y selective inhibitors of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation. 3. Replacement of quinazoline moiety y improvement of metabolic polymorphism of 4-[4-(N-substituted (thio)carbamoyl)-1-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 23, 14 Octubre 2003 (2003-10-14), páginas 4910-4925, XP002362055 todo el documento, particularmente página 4915, tabla 3, compuesto 42 ----	1,11, 55-58
X	US 5 324 839 A (CLEMENCE F ET AL) 28 Junio 1994 (1994-06-28) todo el documento, particularmente columna 25, y ejemplo 5 ----	1-4,12, 46,47, 55-58
X	FR 2 528 838 A (LIPHA) 23 Diciembre 1983 (1983-12-23) todo el documento, particularmente página 2, compuestos (II) y materiales de partida en los ejemplos ----	1,11-19, 22,23, 26,27, 46,47, 52,53
E	WO 2006/028957 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION) 16 Marzo 2006 (2006-03-16) todo el documento, particularmente página 97, compuestos 64-66, 73 y 74 ----	1,11-17, 19,25, 55,56, 59
A	WO 2004/072042 A (CAREX S.A.) 26 Agosto 2004 (2004-08-26) todo el documento ----	1,56

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2006/007224

455

Bloque II Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Nos. de reivindicaciones:
porque se refieren a materia que no se requirió buscar por esta Autoridad, a saber:

Aunque las reivindicaciones 56-61 se dirigen a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basado en los supuestos efectos del compuesto/composición.
2. ☐ Nos. de reivindicaciones:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado de que no se pudo llevar a cabo ninguna Búsqueda Internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Nos. de reivindicaciones:
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Regla 6.4(a).

Bloque III Observaciones cuando carece unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varios inventores en esta solicitud internacional, como sigue

1. ☐ Ya que se pagaron a tiempo por el solicitante todas las cuotas de búsqueda adicionales requeridas, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones escrutables.
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron escrutarse sin esfuerzo que justificara una cuota adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de ninguna cuota adicional.
3. ☐ Ya que sólo algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas se pagaron a tiempo por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre sólo las reivindicaciones para las cuales se pagaron cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ No se pagaron a tiempo por el solicitante las cuotas de búsqueda adicionales requeridas. En consecuencia, este Reporte de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; está cubierta por las Reivindicaciones Nos.:

Aclaración acerca de la Protesta

- ☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estaban acompañadas por la protesta del solicitante.
- ☐ Ninguna protesta acompañó al pago de las cuotas de Búsqueda adicionales.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

00456

PCT/US2006/007224

Información acerca de los miembros de la familia de patentes

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 5324839	A	28-06-1994	AT 156120 T	15-08-1997
			CA 2060771 A1	08-08-1992
			DE 69221175 D1	04-09-1997
			DE 69221175 T2	15-01-1998
			DK 498722 T3	09-03-1998
			EP 0498722 A1	12-08-1992
			ES 2104862 T3	16-10-1997
			GR 3024413 T3	28-11-1997
			JP 3531944 B2	31-05-2004
			JP 4338378 A	25-11-1992
FR 2528838	A	23-12-1983	NINGUNO	
WO 2006028957	A	16-03-2006	NINGUNO	
WO 2004072042	A	26-08-2004	NINGUNO	

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

00457

PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: 16156-027WO1	PARA UNA ACCION ADICIONAL	Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/ISA/220), así como, cuando sea aplicable, ítem 5 abajo
No. de solicitud internacional: PCT/US2006/007224	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 01/03/2006	Fecha de prioridad (la más inicial) (día/mes/año): 01/03/2005
Solicitante: WYETH		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 76 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es la lengua de una traducción presentada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☒ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** descrita en la solicitud internacional, véase Bloque I

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones eran inescrutables (Véase Bloque No. II).

3. ☐ Se carece de unidad de la invención (Véase Bloque No. III).

4. Con respecto al título ☐ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☒ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:
 COMPUESTOS DE CINOLINA Y SU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR X DE HIGADO

5. Con respecto al extracto,

☐ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☒ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Bloque No. IV. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es la Figura No.

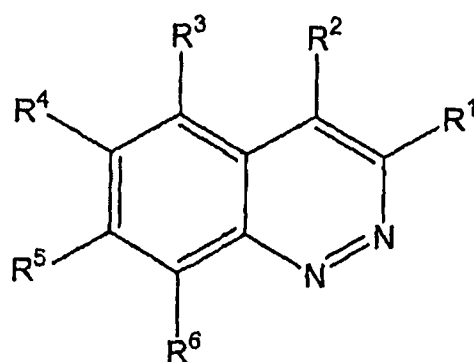
☐ Como se sugiere por el solicitante.

☐ Como se seleccionó por esta Autoridad, debido a que el solicitante fracaso en sugerir una figura.

☐ Como se seleccionó por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras será publicada con el extracto

Esta invención se refiere a moduladores a base de receptores X de hígado (LXRs) de la fórmula (I)



(I)

en donde R2 es un anillo que contiene residuo, particularmente un residuo fenilo. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional **489**
 PCT/US2006/007224

A. CLASIFICACION DEL TEMA

INV. C07D237/28 C07D403/12 C07D409/12 A61K31/502 A61P9/00
 A61P25/28 A61P3/10 A61P29/00
 De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):
 C07D A61K A61P

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados :

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados) :

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	YAMAZAKI T ET AL: "Cinnoline chemistry XIII. 4-Aziridinocinnolines (1)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 15, Septiembre 1978 (1978-09), páginas 1039-1040, XP002387353 todo el documento	1, 11, 46, 47, 52, 53, 55, 56
X	ATKINSON C M ET AL: "Cinnolines. Part XIV. N-Oxides of 4-aryl cinnolines. Conversion of 4-substituted cinnolines into indoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1947, páginas 1649-1652, XP002387354 todo el documento	1-10, 12-18, 46, 47
	----- -/--	

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C
 ☒ Véase familia de patentes anexa.

- * Categorías especiales de los documentos citados
 "A" documento que defren glón el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.
 "E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.
 "L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicacion(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)
 "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio
 "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.
- "T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.
 "X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.
 "Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.
 "&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 27 junio 2006	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 12/07/2006
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado Allard, M

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/007224

460

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría°	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	AMES D E ET AL: "Cinnolines. Part XII. 1,3-Diphenyl-2H-pyrrolo[3,4-c]cinnoline. Structure and N-ethyl derivatives" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY (C), 1969, páginas 1795-1798, XP002387355 todo el documento, particularmente página 1796, compuesto IVe ----	1-3, 9 10, 12 46, 47
X	STOERMER R ET AL: "Eine neue Synthese von Cinnolin-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 42, 1909, páginas 3115-3132, XP002387356 todo el documento, particularmente páginas 3124 y 3131 ----	1-5, 11-18, 46, 47
X	ALLEN C F H ET AL: "Some 3,4-diphenylcinnolines y related compuestos" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 73, no. 12, 19 Diciembre 1951 (1951-12-19), páginas 5850-5856, XP002387357 todo el documento, particularmente página 5855, tabla IV ----	1-3, 6-8 12-18 46-49, 54
X	ROSS B S ET AL: "Tetracyclic pyridazines as potential psychopharmacological agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 7, Julio 1985 (1985-07), páginas 870-875, XP002387358 todo el documento, particularmente página 871, esquema II, y página 872, tabla II, compuesto 7 ----	1-4, 12-17, 19, 22, 46, 47, 55, 56
X	GAUTHERON CHAPOULAUD V ET AL: "Synthesis of 4,8-diarylcinnolines and quinazolines with potential applications in nonlinear optics. Diazines. Part 28" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 30, 21 Julio 2000 (2000-07-21), páginas 5499-5507, XP004210215 todo el documento, particularmente compuestos 4-6 y 16-19 ---- -/--	1, 11-19 46, 47

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/007224

467

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría°	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	MATSUNO K ET AL: "Potent y selective inhibitors of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation. 3. Replacement of quinazoline moiety y improvement of metabolic polymorphism of 4-[4-(N-substituted (thio)carbamoyl)-1-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 23, 14 Octubre 2003 (2003-10-14), páginas 4910-4925, XP002362055 todo el documento, particularmente página 4915, tabla 3, compuesto 42 ----	1,11, 55-58
X	US 5 324 839 A (CLEMENCE F ET AL) 28 Junio 1994 (1994-06-28) todo el documento, particularmente columna 25, y ejemplo 5 ----	1-4,12, 46,47, 55-58
X	FR 2 528 838 A (LIPHA) 23 Diciembre 1983 (1983-12-23) todo el documento, particularmente página 2, compuestos (II) y materiales de partida en los ejemplos ----	1,11-19, 22,23, 26,27, 46,47, 52,53
E	WO 2006/028957 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION) 16 Marzo 2006 (2006-03-16) todo el documento, particularmente página 97, compuestos 64-66, 73 y 74 ----	1,11-17, 19,25, 55,56, 59
A	WO 2004/072042 A (CAREX S.A.) 26 Agosto 2004 (2004-08-26) todo el documento ----	1,56

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/007224

462

Bloque II Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Nos. de reivindicaciones:
porque se refieren a materia que no se requirió buscar por esta Autoridad, a saber:

Aunque las reivindicaciones 56-61 se dirigen a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basado en los supuestos efectos del compuesto/composición.
2. ☐ Nos. de reivindicaciones:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado de que no se pudo llevar a cabo ninguna Búsqueda Internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Nos. de reivindicaciones:
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Regla 6.4(a).

Bloque III Observaciones cuando carece unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varios inventores en esta solicitud internacional, como sigue

1. ☐ Ya que se pagaron a tiempo por el solicitante todas las cuotas de búsqueda adicionales requeridas, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones escrutables.
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron escrutarse sin esfuerzo que justificara una cuota adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de ninguna cuota adicional.
3. ☐ Ya que sólo algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas se pagaron a tiempo por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre sólo las reivindicaciones para las cuales se pagaron cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ No se pagaron a tiempo por el solicitante las cuotas de búsqueda adicionales requeridas. En consecuencia, este Reporte de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; está cubierta por las Reivindicaciones Nos.:

Aclaración acerca de la Protesta

- ☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estaban acompañadas por la protesta del solicitante.
- ☐ Ninguna protesta acompañó al pago de las cuotas de Búsqueda adicionales.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional 10483
PCT/US2006/007224

Información acerca de los miembros de la familia de patentes

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 5324839	A	28-06-1994	AT 156120 T	15-08-1997
			CA 2060771 A1	08-08-1992
			DE 69221175 D1	04-09-1997
			DE 69221175 T2	15-01-1998
			DK 498722 T3	09-03-1998
			EP 0498722 A1	12-08-1992
			ES 2104862 T3	16-10-1997
			GR 3024413 T3	28-11-1997
			JP 3531944 B2	31-05-2004
			JP 4338378 A	25-11-1992
FR 2528838	A	23-12-1983	NINGUNO	
WO 2006028957	A	16-03-2006	NINGUNO	
WO 2004072042	A	26-08-2004	NINGUNO	

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la:

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

00464

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43b/s.1 del PCT)

Para:

Véase forma PCT/ISA /220

Fecha de envío
(día/mes/año): Véase forma PCT/ISA /220 (segunda hoja)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado:
Véase forma PCT/ISA /220

PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL
Véase párrafo 2 abajo.

No. de solicitud internacional:

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):

Fecha de prioridad (día/mes/año):

PCT/US2006/007224

01.03.2006

01.03.2005

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC:

INV. C07D237/28 C07D403/12 C07D409/12 A61K31/502 A61P9/00 A61P25/28
A61P3/10 A61P29/00

Solicitante:

WYETH

1. Esta opinión contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes ítems:

- | | | |
|-------------------------------------|-----------------|--|
| ☒ | Bloque No. I | Base de la opinión |
| ☒ | Bloque No. II | Prioridad |
| ☒ | Bloque No. III | No se establece opinión con respecto a novedad, paso o actividad inventiva y aplicabilidad industrial |
| ☐ | Bloque No. IV | Falta de unidad de la invención |
| ☒ | Bloque No. V | Declaración justificada bajo la Regla 43bis1(a)(i) con respecto a novedad, etapa o Actividad Inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración. |
| ☒ | Bloque No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Bloque No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Bloque No. VIII | Ciertas observaciones en la solicitud internacional |

2: ACCIÓN ADICIONAL

Si se hace una demanda por un examen preliminar internacional, esta opinión será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar internacional ("IPEA") excepto que esto no aplique cuando el solicitante selecciona una Autoridad que no sea esta como la IPEA y la IPEA seleccionada haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1 bis(b) que opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán consideradas entonces.

Si esta opinión es, como se indicó arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea adecuado, enmiendas, antes de la expiración de los 3 meses a partir de a fecha de envío de la Forma PCT/ISA/220 o antes de que expiren los 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera que expire después.

Para opiniones adicionales, véase la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, véase notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fecha de terminación de esta
opinión
Véase forma PCT/ISA /220

Funcionario Autorizado

Allard, M

No. telefónico +31 70 340 2002

Bloque No. I Base de la opinión

1. Con respecto a la lengua, todos los elementos marcados anteriormente estaban disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en la lengua en la cual la solicitud internacional fue presentada, a no ser que se indique de otra manera en este ítem.

☒ la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó

☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción presentada con el propósito de búsqueda internacional (conforme a las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida con base en:

a. tipo de material

☐ un listado de secuencias

☐ tabla(s) relacionadas con el listado de secuencias

b. formato de material:

☐ en formato escrito

☐ en forma legible por computadora

c. momento de presentación/sumisión

☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó.

☐ presentado junto con la solicitud internacional, en forma que se puede leer por computadora.

☐ enviado posteriormente a esta Autoridad con el propósito de búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tabla que se refiera al mismo haya sido presentada o sometida, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsecuentes o adicionales sea idéntica a la de la solicitud presentada o no se aleje de la solicitud presentada, según sea adecuado, fueron presentadas.

4. Comentarios adicionales.

Bloque No. II Prioridad

1. ☒ No se ha considerado la validez del reclamo de prioridad ya que la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene en su posesión una copia de la solicitud anterior cuya prioridad haya sido reclamada o, cuando se requiera, una traducción de la solicitud anterior. Esta opinión no obstante ha sido establecida bajo la suposición de que la fecha relevante (Regla 43bis.1 y 64.1)) sea la fecha de prioridad reclamada.

2. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si no se hubiera reclamado prioridad alguna debido al hecho de que la fecha de prioridad se ha encontrado inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). De esta manera para los propósitos de esta opinión, la fecha de presentación internacional indicada arriba se considera que es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si son necesarias:

Bloque No. III No se establece opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas acerca de si la invención reclamada parece ser novedosa, si incluye un actividad inventiva (que no sea obvia), o de si es aplicable industrialmente no han sido examinadas con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa.

☒ las reivindicaciones Nos. 1-18, 46-61 (todas en parte, pero completas en cuanto a aplicabilidad industrial de 56-61)

porque:

☒ la solicitud internacional mencionada, o los Nos. de reivindicaciones **56-61** con respecto a aplicabilidad industrial se refieren a la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

Véase hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares abajo*) o dichos Nos. de reivindicaciones son tan poco claros que no puede formarse opinión significativa alguna (*especificar*):

☐ las reivindicaciones, o dichos Nos. de reivindicaciones están tan inadecuadamente soportados por la descripción que no puede formarse opinión significativa alguna. (*especificar*):

☒ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional alguno para los Nos. de reivindicaciones mencionadas 1-18, 46-61 (todas en parte)

☐ No se puede formar una opinión escrita significativa sin el listado de secuencias; el solicitante no hizo, dentro del límite de tiempo prescrito:

☐ proporcionó un listado de secuencias en papel cumpliendo con la norma provista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y este listado no estaba disponible en una forma y manera aceptable para la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ proporcionó un listado de secuencias en forma electrónica cumpliendo con la norma provista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y este listado no estaba disponible en una forma y manera aceptable para la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ pagó la cuota requerida por proporcionar tarde por la presentación del un listado de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b).

☐ No se puede formar una opinión escrita significativa sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos; el solicitante no hizo, dentro del límite de tiempo prescrito, presentando en forma legible por computadora, cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y estas tablas no estaban disponibles en una forma y manera aceptable para la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Véase hoja complementaria para más detalles

Bloque No. V. Declaración razonada conforme a la Regla 43bis.1(a)(i) con relación a novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones 20, 21, 24, 28-45, 50, 51
	NO	Reivindicaciones 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58
Actividad Inventiva (IA)	SI	Reivindicaciones 20, 21, 24, 28-45, 50, 51
	NO	Reivindicaciones 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58
Aplicabilidad Industrial (AI)	SI	Reivindicaciones 1-55
	NO	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones:

Bloque No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Descripciones no descritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

Véase forma 210

Re ítem III

Las reivindicaciones 56-61 se refiere a materia objetivo considerada por esta Autoridad que está cubierta por las condiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objetivo de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

La búsqueda reveló un gran número de documentos relevantes para el tema de novedad. Fueron recuperados demasiados documentos que es imposible determinar qué partes de las reivindicaciones 1-18 y 46-61 se puede decir que definen la materia objetivo para la cual se busca protección legítimamente (Artículo 6 del PCT). Por estas razones la búsqueda se realizó tomando en consideración el no cumplimiento al determinar la extensión de las reivindicaciones 1-18 y 46-61.

La búsqueda y el reporte de búsqueda únicamente pueden considerarse como completos para los compuestos de las reivindicaciones 19-45 y para su uso.

Una opinión escrita completa en referencia a la presente solicitud se limita a aquellas partes de las reivindicaciones para las cuales se estableció un reporte de búsqueda internacional completo (Regla 43bis.1(b) con referencia a la Regla 66.1(e) del PCT), es decir, para los compuestos de las reivindicaciones 19-45 y su uso. Se debe entender en particular que cualquier establecimiento positivo en cuanto a novedad y/o actividad inventiva exclusivamente se refiere a la materia objetivo limitada.

Re Item V.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D01:** YAMAZAKI T ET AL: "Cinnoline chemistry XIII. 4-Aziridinocinnolines (1)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 15, Septiembre 1978 (1978-09), páginas 1039-1040, XP002387353
- D02:** ATKINSON C M ET AL: "Cinnolines. Part XIV. N-Oxides of 4-aryl cinnolines. Conversion of 4-substituted cinnolines into indoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1947, páginas 1649-1652, XP002387354
- D03:** AMES D E ET AL: "Cinnolines. Part XII. 1,3-Diphenyl-2H-pyrrolo[3,4-c]cinnoline. Structure and N-ethyl derivatives" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY (C), 1969, páginas 1795-1798, XP002387355
- D04:** STOERMER R ET AL: "Eine neue Synthese von Cinnolin-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 42, 1909, páginas 3115-3132, XP002387356
- D05:** ALLEN C F H ET AL: "Some 3,4-diphenylcinnolines y related compuestos" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 73, no. 12, 19 Diciembre 1951 (1951-12-19), páginas 5850-5856, XP002387357
- D06:** ROSS B S ET AL: "Tetracyclic pyridazines as potential psychopharmacological agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 7, Julio 1985 (1985-07), páginas 870-875, XP002387358
- D07:** GAUTHERON CHAPOULAUD V ET AL: "Synthesis of 4,8-diaryl cinnolines and quinazolines with potential applications in nonlinear optics. Diazines. Part 28" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 30, 21 Julio 2000 (2000-07-21), páginas 5499-5507, XP004210215

- D08: MATSUNO K ET AL: "Potent y selective inhibitors of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation. 3. Replacement of quinazoline moiety y improvement of metabolic polymorphism of 4-[4-(N-substituted (thio)carbamoyl)-1piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 23, 14 Octubre 2003 (2003-10-14), páginas 4910-4925, XP002362055
- D09: US 5 324 839 A (CLEMENCE F ET AL) 28 Junio 1994 (1994-06-28)
- D10: FR 2 528 838 A (LIPHA) 23 Diciembre 1983 (1983-12-23)
- D11: WO 2004/072042 A (CAREX S.A.) 26 Agosto 2004 (2004-08-26)

Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

La materia objetivo de las reivindicaciones 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58 carece de novedad en vista de la descripción de D01-D10, véase cuando sea necesario los pasajes indicados en el reporte de búsqueda.

En este contexto, debe notarse que el tratamiento de una enfermedad dada usando un compuesto ya conocido para tratar la enfermedad no se puede considerar nueva por establecer un nuevo mecanismo biológico de actividad.

Los derivados de cinolina de las reivindicaciones 20, 21, 24, 28-45, 50 y 51 que tienen en la posición 4 el residuo fenilo meta-sustituido especificado no se describen en la técnica anterior: la materia objetivo de estas reivindicaciones por lo tanto, es nueva.

Actividad inventiva (Artículo 33(3) del PCT)

La materia objetivo de las reivindicaciones 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58 carece de novedad no ofrece una base para reconocer una actividad inventiva.

Para cualquier materia objetivo nueva posible de las reivindicaciones 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58 y para la materia objetivo de las reivindicaciones 20, 21, 24, 28-45, 50 y 51 se puede reconocer una actividad inventiva.

D11, la cual se considera que representa la técnica anterior más cerca, describe tetrahydroquinolinas útiles como ligandos LXRs, particularmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

En vista de las enseñanzas de D11 el problema concerniente de la presente solicitud se puede observar como la provisión de ligandos LXRs adicionales.

Para resolver este problema la presente solicitud propone derivados de cinolina, que no son sugeridos como una solución para el problema dado en la técnica anterior, y que no se puede considerar como alternativas obvias para las tetrahydroquinolinas descritas en la técnica anterior para resolver el mismo problema.

Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Los compuestos y composiciones de las reivindicaciones 1-55 se pueden usar en la industria farmacéutica.

Par la evaluación de las presentes reivindicaciones 56-61 sobre la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existe criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

00491

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
FISH & RICHARDSON P.C.
Attn. Nabinger, Robert C.
P.O. Box 1022
Minneapolis MN 55440
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 12/07/2006	
Applicant's or agent's file reference 16156-027W01	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2006/007224	International filing date (day/month/year) 01/03/2006
Applicant WYETH	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):
When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.
Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70
For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
 - ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest: the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. **Reminders**
Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.
See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Petronella Elsackers
--	--

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

00974

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 16156-027W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/007224	International filing date (day/month/year) 01/03/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/03/2005
Applicant WYETH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 76 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CINNOLINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS LIVER X RECEPTOR MODILATORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

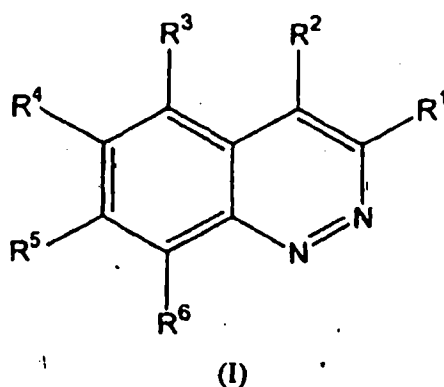
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/007224 475

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention relates to cinnoline-based modulators of Liver X receptors (LXRs) of formula (I)



wherein R2 is a ring containing residue, particularly a phenyl residue. These compounds are useful in the treatment of cardiovascular diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **476**
PCT/US2006/007224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/28 C07D403/12 C07D409/12 A61K31/502 A61P9/00
A61P25/28 A61P3/10 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMAZAKI T ET AL: "Cinnoline chemistry XIII. 4-Aziridinocinnolines (1)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 15, September 1978 (1978-09), pages 1039-1040, XP002387353 the whole document	1,11,46, 47,52, 53,55,56
X	ATKINSON C M ET AL: "Cinnolines. Part XIV. N-Oxides of 4-aryl cinnolines. Conversion of 4-substituted cinnolines into indoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1947, pages 1649-1652, XP002387354 the whole document	1-10, 12-18, 46,47
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2006

Date of mailing of the international search report

12/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No 971
PCT/US2006/007224

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AMES D E ET AL: "Cinnolines. Part XII. 1,3-Diphenyl-2H-pyrrolo[3,4-c]cinnoline. Structure and N-ethyl derivatives" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY (C), 1969, pages 1795-1798, XP002387355 the whole document, particularly page 1796, compound IVE	1-3,9, 10,12, 46,47
X	STOERMER R ET AL: "Eine neue Synthese von Cinnolin-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 42, 1909, pages 3115-3132, XP002387356 the whole document, particularly pages 3124 and 3131	1-5, 11-18, 46,47
X	ALLEN C F H ET AL: "Some 3,4-diphenylcinnolines and related compounds" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 73, no. 12, 19 December 1951 (1951-12-19), pages 5850-5856, XP002387357 the whole document, particularly page 5855, table IV	1-3,6-8, 12-18, 46-49,54
X	ROSS B S ET AL: "Tetracyclic pyridazines as potential psychopharmacological agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 7, July 1985 (1985-07), pages 870-875, XP002387358 the whole document, particularly page 871, scheme II, and page 872, table II, compound 7	1-4, 12-17, 19,22, 46,47, 55,56
X	GAUTHERON CHAPOULAUD V ET AL: "Synthesis of 4,8-diarylcinnolines and quinazolines with potential applications in nonlinear optics. Diazines. Part 28" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 30, 21 July 2000 (2000-07-21), pages 5499-5507, XP004210215 the whole document, particularly compounds 4-6 and 16-19	1,11-19, 46,47
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/007224

478

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATSUNO K ET AL: "Potent and selective inhibitors of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation. 3. Replacement of quinazoline moiety and improvement of metabolic polymorphism of 4-[4-(N-substituted (thio)carbamoyl)-1-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 23, 14 October 2003 (2003-10-14), pages 4910-4925, XP002362055 the whole document, particularly page 4915, table 3, compound 42 -----	1,11, 55-58
X	US 5 324 839 A (CLEMENCE F ET AL) 28 June 1994 (1994-06-28) the whole document, particularly column 25, and example 5 -----	1-4,12, 46,47, 55-58
X	FR 2 528 838 A (LIPHA) 23 December 1983 (1983-12-23) the whole document, particularly page 2, compounds (II) and starting materials in the examples -----	1,11-19, 22,23, 26,27, 46,47, 52,53
E	WO 2006/028957 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION) 16 March 2006 (2006-03-16) the whole document, particularly page 97, compounds 64-66, 73 and 74 -----	1,11-17, 19,25, 55,56,59
A	WO 2004/072042 A (CAREX S.A.) 26 August 2004 (2004-08-26) the whole document -----	1,56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/007224

479

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 56-61 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/007224 480

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5324839	A	28-06-1994	AT 156120 T	15-08-1997
			CA 2060771 A1	08-08-1992
			DE 69221175 D1	04-09-1997
			DE 69221175 T2	15-01-1998
			DK 498722 T3	09-03-1998
			EP 0498722 A1	12-08-1992
			ES 2104862 T3	16-10-1997
			GR 3024413 T3	28-11-1997
			JP 3531944 B2	31-05-2004
			JP 4338378 A	25-11-1992
FR 2528838	A	23-12-1983	NONE	
WO 2006028957	A	16-03-2006	NONE	
WO 2004072042	A	26-08-2004	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PC481

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/007224

International filing date (day/month/year)
01.03.2006

Priority date (day/month/year)
01.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D237/28 C07D403/12 C07D409/12 A61K31/502 A61P9/00 A61P25/28 A61P3/10 A61P29/00

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer:

Allard, M

Telephone No. +31 70 340-2002



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

100482
International application No.
PCT/US2006/007224

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

483
International application No.
PCT/US2006/007224

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-18, 46-61 (all in part, but in full as to industrial applicability of 56-61)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 56-61 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-18, 46-61 (all in part)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/007224

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	20, 21, 24, 28-45, 50, 51
	No: Claims	1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58
Inventive step (IS)	Yes: Claims	20, 21, 24, 28-45, 50, 51
	No: Claims	1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-55
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

pp 485
International application No.
PCT/US2006/007224

Re Item III.

Claims 56-61 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1-18 and 46-61 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-18 and 46-61.

The search and the Search report can only be considered as complete for the compounds of claims 19-45 and for their use.

A complete written opinion concerning the present application is limited to those parts of the claims for which a complete international search report was established (Rule 43bis.1(b) with reference to Rule 66.1(e) PCT), *i.e.* to the compounds of claim 19-45 and to their use. It should in particular be understood that any positive statement as to novelty and/or inventive step exclusively relates to said limited subject-matter.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D01 : YAMAZAKI T ET AL: "Cinnoline chemistry XIII. 4-Aziridinocinnolines (1)"
JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 15, September 1978 (1978-09), pages 1039-1040, XP002387353
- D02 : ATKINSON C M ET AL: "Cinnolines. Part XIV. N-Oxides of 4-arylcinnolines. Conversion of 4-substituted cinnolines into indoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1947, pages 1649-1652, XP002387354
- D03 : AMES D E ET AL: "Cinnolines. Part XII. 1,3-Diphenyl-2H-pyrrolo[3,4-c]

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/007224

- cinnoline. Structure and N-ethyl derivatives" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY (C), 1969, pages 1795-1798, XP002387355
- D04 : STOERMER R ET AL: "Eine neue Synthese von Cinnolin-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 42, 1909, pages 3115-3132, XP002387356
- D05 : ALLEN C F H ET AL: "Some 3,4-diphenylcinnolines and related compounds" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 73, no. 12, 19 December 1951 (1951-12-19), pages 5850-5856, XP002387357
- D06 : ROSS B S ET AL: "Tetracyclic pyridazines as potential psychopharmacological agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 7, July 1985 (1985-07), pages 870-875, XP002387358
- D07 : GAUTHERON CHAPOULAUD V ET AL: "Synthesis of 4,8-diarylcinnolines and quinazolines with potential applications in nonlinear optics. Diazines. Part 28" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 30, 21 July 2000 (2000-07-21), pages 5499-5507, XP004210215
- D08 : MATSUNO K ET AL: "Potent and selective inhibitors of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation. 3. Replacement of quinazoline moiety and improvement of metabolic polymorphism of 4-[4-(N-substituted (thio)carbamoyl)-1-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 23, 14 October 2003 (2003-10-14), pages 4910-4925, XP002362055
- D09 : US 5 324 839 A (CLEMENCE F ET AL) 28 June 1994 (1994-06-28)
- D10 : FR 2 528 838 A (LIPHA) 23 December 1983 (1983-12-23)
- D11 : WO 2004/072042 A (CAREX S.A.) 26 August 2004 (2004-08-26)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of claims 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58 lacks novelty in the light of the disclosure of D01-D10, see where necessary the passages indicated in the Search Report.

In this context it should be noted that the treatment of a given disease using a compound already known for treating said disease cannot be rendered novel by stating a novel biological mechanism of activity.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/007224

The cinnoline derivatives of claims 20, 21, 24, 28-45, 50 and 51 having in position 4 the specified meta-substituted phenyl residue are not disclosed in the available prior art: the subject-matter of said claims is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of claims 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58 which lacks novelty does not offer a basis for acknowledging an inventive step.

For any possible novel subject-matter of claims 1-19, 22, 23, 25-27, 46-49, 52-58, and for the subject-matter of claims 20, 21, 24, 28-45, 50 and 51 an inventive step can be acknowledged:

D11, which is considered to represent the closest prior art, describes tetrahydroquinolines useful as LXR_s ligands, particularly for the treatment of cardiovascular diseases.

In the light of the teachings of D11 the problem underlying the present application can be seen in the provision of further LXR_s ligands.

To solve this problem the present application proposes cinnoline derivatives, which are not suggested as a solution to the given problem in the prior art, and which cannot be considered as obvious alternatives to the tetrahydroquinolines disclosed in the prior art to solve the same problem.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds and compositions of claims 1-55 can be used in the pharmaceutical industry.

For the assessment of the present claims 56-61 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States.

P 408

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

NABINGER, Robert, C.
Fish & Richardson P.C.
P.O. Box 1022
Minneapolis, Minnesota 55440
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day month year) 13 June 2006 (13.06.2006)	
Applicant's or agent's file reference 16156-027WO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/007224	International filing date (day month year) 01 March 2006 (01.03.2006)
International publication date (day month year) Not yet published	Priority date (day month year) 01 March 2005 (01.03.2005)
Applicant WYETH et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

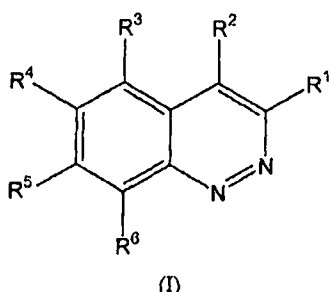
Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 March 2005 (01.03.2005)	60/657,296	US	24 April 2006 (24.04.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou Facsimile No. +41 22 338 71 30 Telephone No. +41 22 338 99 32
---	--

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00489
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País 60/657,296 01/03/05 US		(51) Int Cl: C07D 237/28, A61K 31/502, A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 3/10, A61P 9/00, C07D 403/12, C07D 409/12 (71) Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) HU, Baihua WROBEL, Jay E. y Otros (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ		
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 01/10/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01/03/06 No. de solicitud PCT/US2006/007224		(87) Publicación internacional Fecha: 08/09/06 N° publicación: WO/2006/094034		
(54) Título: COMPUESTOS DE CINOLINA Y SU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR X DE HIGADO				

Reivindicación(es):

Esta invención se refiere a moduladores a base de receptores X de hígado (LXRs) de la fórmula (I)



en donde R2 es un anillo que contiene residuos, particularmente un residuo fenilo. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Refino folios 490 y 491
 Toxectos



No. 07-089710- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:05:02 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 491

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [☐]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Paula Mena
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia