República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020002351-5 A2

(22) Data do Depósito: 02/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 08/09/2020

(54) Título: DI-HIDRO-OXADIAZINONAS

(51) Int. Cl.: A61K 31/5395; C07D 413/10; C07D 417/10; C07D 491/107; C07D 273/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2017 US 62/541,627.

(71) Depositante(es): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; THE BROAD INSTITUTE, INC; DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

(72) Inventor(es): MANUEL ELLERMANN; STEFAN NIKOLAUS GRADL; CHARLOTTE CHRISTINE KOPITZ; MARTIN LANGE; ADRIAN TERSTEEGEN; PHILIP LIENAU; CHRISTA HEGELE-HARTUNG; DETLEV SÜLZLE; TIMOTHY A. LEWIS; HEIDI GREULICH; XIAOYUN WU; MATTHEW MEYERSON; ALEX BURGIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018071039 de 02/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/025562 de 07/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 04/02/2020

(57) Resumo: DI-HIDRO-OXADIAZINONAS. A presente invenção fornece os compostos de di-hidro-oxidiazinona da fórmula geral (I): (I), em que R1, R2, R3 e R4, são como aqui definidos, métodos para preparar os referidos compostos, compostos intermediários úteis para preparar os referidos compostos, composições e combinações farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e o uso dos referidos compostos para fabricar composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia de doenças, em particular de doenças hiperproliferativas, como agente único ou em combinação com outros ingredientes ativos.

DI-HIDRO-OXADIAZINONAS

[001] A presente invenção fornece compostos de di-hidro-oxadiazinona da fórmula geral (I) conforme descrito e definido aqui, métodos de preparação dos referidos compostos, composições farmacêuticas e uso dos referidos compostos para o tratamento ou a profilaxia de doenças, em particular doenças hiperproliferativas.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[002] O câncer mata mais de 550.000 pessoas nos Estados Unidos e mais de 8 milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano. Novos agentes, incluindo moléculas pequenas, moléculas que afetam os requisitos de crescimento específicos do tecido e agentes imunoestimulantes, têm mostrado benefício a um subconjunto de pacientes cujos cânceres têm mutações genômicas exclusivas ou outras características. Infelizmente, muitos pacientes com câncer ainda são deixados sem opções terapêuticas eficazes.

[003] Uma abordagem para identificar novos agentes anticâncer é a triagem fenotípica para descobrir novas moléculas pequenas que apresentam intensa seletividade entre as linhas celulares de câncer, seguida por quimiogenômicos preditivos para identificar as características celulares associadas à resposta do medicamento. Nos anos 1990s, Weinstein e colegas demonstraram que o perfil citotóxico de um composto pode ser usado para identificar características celulares, como perfis de gene-expressão e número de cópia de DNA, que se correlacionam com a sensibilidade ao medicamento. A capacidade de identificar as características da linhagem celular do câncer que mediam sua resposta a moléculas pequenas tem aumentando amplamente nos últimos anos com teste de quimiossensibilidade de alto rendimento de grandes painéis de linhagens celulares acopladas com caracterização genômica e fenotípica abrangente das linhagens celulares. As observações fenotípicas de sensibilidade da molécula pequena podem ser vinculadas aos padrões de expressão ou alterações somáticas, como no caso de câncer de mama amplificado por HER2 sensível a trastuzumab ou câncer de pulmão mutante de EGFR sensível a erlotinibe.

[004] A triagem fenotípica identificou alguns dos compostos conhecidos na documentação como sendo inibidores de PDE3 úteis para tratamento de determinados cânceres. A coexpressão de PDE3A e/ou PDE3B e polinucleotídeos Schlafen 12 (SLFN12) ou polipeptídeos geralmente é requerida para que as células sejam sensíveis. Os inibidores de PDE3A/B que causam a sensibilidade ao medicamento são considerados como estabilizadores da formação de um complexo entre PDE3A ou PDE3B e SLFN12. Os inibidores de PDE3A/B que não causam a sensibilidade da célula geralmente não estabilizam o complexo PDE3A- ou PDE3B – SLFN12.

[005] Vários inibidores de PDE-3 como milrinona, cilostazol e levosimendan foram aprovados para tratamento clínico de indicações cardiovasculares ou trombocitemia (anagrelide), mas não para indicação de câncer. A análise de qualidade mais recente de inibidores de PDE (Nature Reviews Drug Discovery 13, 290–314, (2014)) mal menciona o câncer. Nos documentos WO 2014/164704, WO2017/027854 e WO2017/134231 alguns inibidores de PDE3 são conhecidos.

[006] Especialmente o modo de ação cardíaco mediou os efeitos indesejados de inibidores de PDE-3 (Movsesian &Kukreja, S.H. Francis et al. (eds.), Phosphodiesterases as Drug Targets, Handbook of Experimental Pharmacology 204, 2011; p 237ff) pode limitar seu uso terapêutico quando os agentes de inibição de PDE3 são usados em curto e/ou longo prazo, por ex., em pacientes com câncer e uma janela terapêutica adequada é necessária.

[007] Algumas di-hidro-oxidiazinonas são conhecidas, contudo, o estágio atual não descreve os compostos de di-hidro-oxadiazinona da fórmula geral (I) da presente invenção conforme descrito e definido aqui.

SUMÁRIO

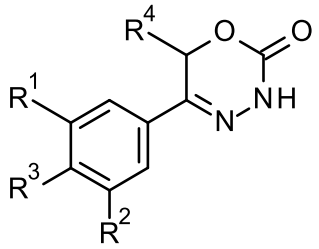
[008] Foi constatado que, e isso constitui pelo menos em parte uma base da presente invenção, os compostos da presente invenção têm propriedades surpreendentes e vantajosas.

[009] Em particular, os compostos da presente invenção têm sido surpreendentemente considerados na inibição da proliferação de célula de tumor com valores de IC_{50} de < 100 nM em, por ex.,

células HeLa. Além disso, os compostos requerem concentrações mais elevados para a inibição de PDE3A e/ou PDE3B em que os valores de IC_{50} para inibição enzimática de PDE3A e/ou PDE3B pode ser de > 2,5 vezes maior que os valores de IC_{50} para a proliferação de célula de tumor. Sem o desejo de estar vinculado pela teoria, esta distinção nas propriedades inibitórias pode ser associada à indução do complexo PDE3A-SLFN12 e/ou parâmetros farmacocinéticos melhorados in vitro ou in vivo e/ou propriedades físico-químicas melhoradas e/ou propriedades farmacológicas de segurança melhoradas. Com essas propriedades vantajosas, os compostos descritos aqui podem, portanto, ser usados para o tratamento ou a profilaxia de doenças hiperproliferativas, como doenças cancerosas.

[010] A presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I) que modulam a formação de um complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12, métodos para sua preparação, composição farmacêutica e seu uso e métodos de tratamento ou profilaxia de doenças, em particular, de doenças hiperproliferativas, mais particularmente, de doenças cancerosas. Essas e outras características das explicações presentes são apresentadas aqui.

[011] De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção fornece os compostos da fórmula geral (I):



,

fórmula (I) em que

[012] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[013] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[014] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$, e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$; e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e um grupo de NR^7R^8;

[015] R^4 é selecionado de um grupo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[016] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um grupo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil;

[017] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil- com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de (=O)
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquilque é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[018] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[019] Os compostos são adequados para o tratamento de um paciente que tenha um câncer sensível ao tratamento com um modulador de fosfodiesterase 3A/B (PDE3A/B) detectando a coexpressão de PDE3A e/ou PDE3B e Schlafen 12 (SLFN12) e/ou SLFN12L mRNA, polinucleotídeos ou polipeptídeos e/ou uma falta de diminuição na expressão de CREB3L1 mRNA, polinucleotídeos ou polipeptídeos em uma célula de câncer derivada desses pacientes.
Definições
[020] Exceto se definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado compreendido comumente por um especialista na técnica ao qual pertence esta invenção. As seguintes referências fornecem uma habilidade com uma definição geral de muitos dos termos usados nesta invenção: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2ª ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5ª Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); e Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Conforme usados aqui, os seguintes termos têm os

significados conforme descritos abaixo, exceto se especificado de outra maneira.

[021] As estruturas desenhadas incluem todas as rotações permitidas sobre ligações.

[022] O termo "substituído" significa que um ou mais átomos de hidrogênio no átomo ou grupo designado são substituídos por uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado nas circunstâncias existentes não seja excedida. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis.

[023] O termo "opcionalmente substituído" significa que o número de substituintes pode ser igual a ou diferente de zero. Exceto se indicado de outra forma, é possível que os grupos opcionalmente substituídos sejam substituídos por tantos quantos substituintes opcionais puderem ser acomodados substituindo-se um átomo de hidrogênio por um substituinte não hidrogênio ou qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Comumente, é possível que o número de substituintes opcionais, quando presentes, seja 1, 2, 3, em particular 1, ou 2.

[024] Como usado aqui, o termo "um ou mais", por ex., na definição dos substituintes dos compostos de fórmula geral (I) da presente invenção, significa “1, 2, 3, 4 ou 5, particularmente 1, 2, 3 ou 4, mais particularmente 1, 2 ou 3, mesmo mais particularmente 1 ou 2”.

[025] Como usado aqui, um substituinte oxo representa um átomo de oxigênio, o qual está ligado a um átomo de carbono ou a um átomo de enxofre por uma ligação dupla.

[026] O termo “substituinte do anel” significa um substituinte ligado a um anel aromático ou não aromático que substitui um átomo de hidrogênio disponível no anel.

[027] Se um substituinte do composto indicar ser composto de mais de uma parte, por ex., (C_1-C_4-alquil)-O-(C_1-C_4-alquil)-, um hífen no início ou no final desse substituinte de composto indicará o ponto de ligação do referido substituinte do composto ao restante da molécula. Se o substituinte de composto for substituído, o referido substituinte poderá ser ligado em qualquer átomo de carbono adequado do substituinte de composto.

[028] Se um anel, que compreende átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos, como átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, por exemplo, for substituído por um substituinte, será possível para o referido substituinte ligado em qualquer posição adequada do referido anel, ser ligado a um átomo de carbono adequado e/ou a um heteroátomo adequado

[029] O termo "consistir" quando usado na especificação inclui "consistir em".

[030] Se no presente texto qualquer item for referido como “como aqui mencionado”, significa que pode ser mencionado em qualquer parte do presente texto.

[031] Conforme citado no texto deste documento, os termos têm os seguintes significados:

[032] O termo “átomo de halógeno” significa flúor, átomo de cloro, bromo ou iodo, particularmente um átomo de flúor, cloro ou bromo.

[033] O termo “C_1-C_6-alquil” significa um grupo de hidrocarboneto linear ou ramificado, saturado, monovalente que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, por ex., um grupo de metil, etil, propil, isopropil, butil, sec-butil, isobutil, tert-butil, pentil, isopentil, 2-metilbutil, 1-metilbutil, 1-etilpropil, 1,2-dimetilpropil, neo-pentil, 1,1-dimetilpropil, hexil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil ou 1,3-dimetilbutil ou seu isômero. Particularmente, o grupo citado tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono (“C_1-C_4-alquil), por ex., um grupo de metil, etil, propil, isopropil, butil, sec-butil isobutil ou tert-butil, mais particularmente 1, 2 ou 3 átomos de carbono (“C_1-C_3-alquil”), por ex., um grupo de metil, etil, n-propil ou isopropil.

[034] O termo “alquileno” deriva do termo “alquil” como sendo um constituinte bivalente denominado pela adição de “eno” ao termo “alquil”, por ex., “metil” torna-se “metileno” indicando um constituinte “-CH_2-“ pelo qual as ligações abertas de

constituintes ramificados estão localizadas nas respectivas extremidades da cadeia mais longa.

[035] O termo "C_1-C_6-haloalquil" designa um grupo de hidrocarboneto monovalente saturado, linear ou ramificado, no qual o termo "C_1-C_6-alquil" é definido como supra e no qual um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos, de maneira idêntica ou diferente, por um átomo de halogênio. Particularmente, o átomo de halógeno é um átomo de flúor. O referido grupo de haloalquil C_1-C_6 é, por exemplo, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, pentafluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil ou 1,3-difluoropropan-2-il, mais particularmente trifluorometil.

[036] O termo "alcóxi C_1-C_6" significa um grupo monovalente saturado, linear ou ramificado, de fórmula (C_1-C_6-alquil)-O-, em que o termo "C_1-C_6-alquil" é como definido supra, por ex. um grupo de metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, isobutóxi, tert-butóxi, pentilóxi, isopentilóxi ou grupo de n-hexilóxi ou seu isômero.

[037] O termo "C_1-C_6-haloalcóxi" significa um grupo de C_1-C_6-alcóxi monovalente saturado linear ou ramificado, conforme definido supra, no qual um ou mais átomos do hidrogênio são substituídos, de maneira idêntica ou diferente por um átomo de halógeno. Particularmente, o átomo de halógeno é um átomo de flúor. O referido grupo de C_1-C_6-haloalcóxi é, por exemplo, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi ou pentafluoroetóxi.

[038] O termo "C_2-C_6-alquenil" significa um grupo monovalente linear ou ramificado de hidrocarbonetos que contém uma ou duas ligações duplas nas quais tem 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, particularmente 2 ou 4 átomos de carbono ("C_2-C_4-alquenil"), sendo compreendido que, no caso em que o grupo de alquenil contém mais de uma ligação dupla, depois é possível que as referidas as ligações duplas sejam isoladas ou conjugadas entre si. O grupo de alquenil citado é, por exemplo, um grupo de etenil (ou "vinil"), prop-2-en-1-il (ou "alil"), prop-1-en-1-il, but-3-enil, but-2-enil, but-1-enil, pent-4-enil, pent-3-enil, pent-2-

enil, pent-1-enil, hex-5-enil, hex-4-enil, hex-3-enil, hex-2-enil, hex-1-enil, prop-1-en-2-il (ou "isopropenil"), 2-metilprop-2-enil, 1-metilprop-2-enil, 2-metilprop-1-enil, 1-metilprop-1-enil, 3-metilbut-3-enil, 2-metilbut-3-enil, 1-metilbut-3-enil, 3-metilbut-2-enil, 2-metilbut-2-enil, 1-metilbut-2-enil, 3-metilbut-1-enil, 2-metilbut-1-enil, 1-metilbut-1-enil, 1,1-dimetilprop-2-enil, 1-etilprop-1-enil, 1-propilvinil, 1-isopropilvinil, 4-metilpent-4-enil, 3-metilpent-4-enil, 2-metilpent-4-enil, 1-metilpent-4-enil, 4-metilpent-3-enil, 3-metilpent-3-enil, 2-metilpent-3-enil, 1-metilpent-3-enil, 4-metilpent-2-enil, 3-metilpent-2-enil, 2-metilpent-2-enil, 1-metilpent-2-enil, 4-metilpent-1-enil, 3-metilpent-1-enil, 2-metilpent-1-enil, 1-metilpent-1-enil, 3-etilbut-3-enil, 2-etilbut-3-enil, 1-etilbut-3-enil, 3-etilbut-2-enil, 2-etilbut-2-enil, 1-etilbut-2-enil, 3-etilbut-1-enil, 2-etilbut-1-enil, 1-etilbut-1-enil, 2-propilprop-2-enil, 1-propilprop-2-enil, 2-isopropilprop-2-enil, 1-isopropilprop-2-enil, 2-propilprop-1-enil, 1-propilprop-1-enil, 2-isopropilprop-1-enil, 1-isopropilprop-1-enil, 3,3-dimetilprop-1-enil, 1-(1,1-dimetiletil)etenil, buta-1,3-dienil, penta-1,4-dienil ou hexa-1,5-dienil. Particularmente, o grupo citado é grupo de vinil ou alil, propenil-, isopropenil-, butenil- ou isobutenil.

[039] O termo "C_2-C_6-alquinil" significa um grupo monovalente linear ou ramificado de hidrocarbonetos que contém uma ligação tripla e que contém 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, particularmente 2 ou 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquinil"). O grupo de C_2-C_6-alquinil citado é, por exemplo, grupo de etinil, prop-1-inil, prop-2-inil (ou "propargil"), but-1-inil, but-2-inil, but-3-inil, pent-1-inil, pent-2-inil, pent-3-inil, pent-4-inil, hex-1-inil, hex-2-inil, hex-3-inil, hex-4-inil, hex-5-inil, 1-metilprop-2-inil, 2-metilbut-3-inil, 1-metilbut-3-inil, 1-metilbut-2-inil, 3-metilbut-1-inil, 1-etilprop-2-inil, 3-metilpent-4-inil, 2-metilpent-4-inil, 1-metilpent-4-inil, 2-metilpent-3-inil, 1-metilpent-3-inil, 4-metilpent-2-inil, 1-metilpent-2-inil, 4-metilpent-1-inil, 3-metilpent-1-inil, 2-etilbut-3-inil, 1-etilbut-3-inil, 1-etilbut-2-inil, 1-

propilprop-2-inil, 1-isopropilprop-2-inil, 2,2-dimetilbut-3-inil, 1,1-dimetilbut-3-inil, 1,1-dimetilbut-2-inil ou 3,3-dimetilbut-1-inil. Particularmente, o referido grupo de alquinil é etinil, prop-1-inil ou prop-2-inil.

[040] O termo "C_3-C_9-cicloalquil" significa um anel de hidrocarboneto saturado, monovalente, mono- ou bicíclico que contém 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono. O referido grupo de C_3-C_8-cicloalquil é, por exemplo, um anel de hidrocarboneto monocíclico, por ex., um grupo de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil ou ciclo-octil, ele também inclui sistemas de anel de espiro-cicloalquil fundido, em ponte, como, por exemplo, um anel de hidrocarboneto bicíclico, por exemplo, um biciclo[4.2.0]octil, biciclo[2.2.1]heptil ou octa-hidropentalenil, bem como sistemas de espirocicloalquil, conforme definido abaixo.

[041] O termo "espirocicloalquil" significa um grupo de hidrocarboneto bicíclico monovalente, saturado no qual os dois anéis compartilham um átomo de carbono do anel em comum e no qual o grupo de hidrocarboneto bicíclico contém 5, 6, 7, 8, ou 9 átomos de carbono, sendo possível para o referido grupo de espirocicloalquil ser ligado ao restante de molécula via qualquer um dos átomos de carbono, exceto o átomo de espirocarbono. O grupo de espirocicloalquil referido é, por exemplo, espiro[2.2]pentil, espiro[2.3]hexil, espiro[2.4]heptil, espiro[2.5]octil, espiro[2.6]nonil, espiro[3.3]heptil, espiro[3.4]octil, espiro[3.5]nonil, espiro[3.6]decil, espiro[4.4]nonil, espiro[4.5]decil, espiro[4.6]undecil ou espiro[5.5]undecil.

[042] O termo "C_5-C_6-cicloalquenil" significa como resultado um grupo de ciclopentenil, um grupo de ciclohexenil, um grupo de ciclopentadienil, um grupo de ciclohexadienil.

[043] O termo "C_4-C_9-cicloalquenil" significa um anel de hidrocarboneto monovalente, mono ou bicíclico que contém 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de carbono e uma ligação dupla. Particularmente, o anel citado contém 4, 5 ou 6 átomos de carbono ("C_4-C_6-cicloalquenil"). O referido grupo de

C_4-C_8-cicloalquenil é, por exemplo, um anel de hidrocarboneto monocíclico, por exemplo, um grupo de ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil ou ciclo-octenil ou um sistema de anéis em ponte e também um anel de hidrocarboneto bicíclico, por ex., um biciclo[2.2.1]hept-2-enil ou biciclo[2.2.2]oct-2-enil, biciclo[3.1.0]hex-2-enil.

[044] Os termos "heterocicloalquil- com 3 a 9 membros" e "heterocicloalquil- com 3 a 6 membros" significam um heterociclo saturado com 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos respectivamente de anel, 3, 4, 5 ou 6 átomos de anel no total, que contém um ou dois heteroátomos de anel idênticos ou diferentes selecionados da série N, O e S, referido grupo de heterocicloalquil sendo ligado ao restante da molécula via qualquer um dos átomos de carbono ou heteroátomos. Ele também inclui sistemas de anéis bicíclicos que são sistemas fundidos ou em ponte ou espiro, conforme definido abaixo. Também inclui compostos da fórmula (I) tendo potencialmente um grupo de NR^7R^8 em que o átomo N pertence a um anel que está sendo formado pela conexão de R^7 e R^8 formando um anel não aromático, incluindo o átomo N ao qual estão conectados. O termo "heterocicloalcano", conforme usado aqui, se refere a um composto que consiste em um grupo de heterocicloalquil, conforme definido aqui e um átomo de hidrogênio ao qual o referido grupo de heterocicloalquil está ligado a sua valência.

[045] O referido grupo de heterocicloalquil, sem estar limitado a este, pode ser um anel de 3 ou 4 membros, como azaciclopropil, oxaciclopropil, azetidinil, oxetanil ou tietanil, por exemplo; ou um anel com 5 membros, como tetra-hidrofuranil, 1,3-dioxolanil, tiolanil, pirrolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, 1,1-dióxidotiolanil, 1,2-oxazolidinil, 1,3-oxazolidinil ou 1,3-tiazolidinil, por exemplo; ou um anel de 6-membros, como tetra-hidropiranil, tetra-hidrotiopiranil, piperidinil, morfolinil, ditianil, tiomorfolinil, piperazinil, 1,3-dioxanil, 1,4-dioxanil ou 1,2-oxazinanil ou um sistema fundido, como azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il, por exemplo.

[046] Particularmente, “heterocicloalquil de 4 a 6 membros” significa um heterocicloalquil de 4 a 6 membros como definido supra contendo um átomo de nitrogênio do anel ou um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre e se ele contiver um átomo de nitrogênio, poderá opcionalmente conter outro heteroátomo do anel da série: N, O, S. Mais particularmente, “heterocicloalquil com 5 ou 6 membros” significa um heterociclo monocíclico saturado com 5 ou 6 átomos de anel no total, contendo um átomo de nitrogênio do anel e opcionalmente um heteroátomo de anel da série: N, O. O referido grupo de heterocicloalquil está sendo ligado ao restante da molécula via qualquer átomo de carbono ou onde aplicável via qualquer átomo de nitrogênio. Ambos podem incluir sistemas de anéis bicíclicos, conforme citado anteriormente.

[047] O termo um “heterocicloalquil- com 3 a 9 membros parcialmente insaturado” significa um heterociclo não aromático monocíclico, insaturado com 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de anel no total, que contém uma ou duas ligações duplas e um ou dois heteroátomos de anel idênticos ou diferentes da série: N, O, S; é possível que o grupo de heterocicloalquil parcialmente insaturado seja ligado ao restante da molécula via um dos átomos de carbono ou, se presente, um átomo de nitrogênio. O termo “heterocicloalcano parcialmente insaturado”, conforme usado aqui, refere-se a um composto que consiste em um grupo de heterocicloalquil parcialmente insaturado, como definido neste documento, e um átomo de hidrogênio ao qual o grupo de heterocicloalquil parcialmente insaturado é ligado a sua valência.

[048] O referido grupo de heterocicloalquil parcialmente insaturado é, por exemplo, 4H-piranil, 2H-piranil, 3,6-di-hidro-2H-piran-4-il, 5,6-di-hidro-2H-piran-3-il, tetra-hidropiridinil, por ex.,. 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il, di-hidropiridinil, por ex., 1,6-di-hidropiridinil, 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il, 2,5-di-hidro-1H-pirrolil, [1,3]dioxolil, 4H-[1,3,4]tiadiazinil, 2,5-di-hidrofuranil, 2,3-di-hidrofuranil, 2,5-di-hidrotiofenil, 2,3-di-hidrotiofenil, 4,5-di-hidro-oxazolil ou 4H-[1,4]tiazinil.

[049] O termo “heterocicloalquil fundido” significa um heterociclo saturado, bicíclico com 6, 7, 8 ou 9 átomos no total ou respectivamente 5, 6 ou 7 átomos no total, em que os dois anéis compartilham dois átomos de anel adjacentes, em que “heterocicloalquil fundido” contém um ou dois heteroátomos de anel idênticos ou diferentes da série: N, O, S; é possível que o referido grupo de heterocicloalquil fundido seja ligado ao restante da molécula via um dos átomos de carbono ou, se presente, um átomo de nitrogênio.

[050] O referido grupo de heterocicloalquil fundido é, por exemplo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il, 3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il, azabiciclo[3.3.0]octil, azabiciclo[4.3.0]nonil, diazabiciclo[4.3.0]nonil, oxazabiciclo[4.3.0]nonil ou tiazabiciclo[4.3.0]nonil.

[051] O termo “heterocicloalquil em ponte” significa um heterociclo saturado, bicíclico com 7, 8 ou 9 átomos de anel no total ou respectivamente 7 átomos de anel no total, em que os dois anéis compartilham dois átomos de anel comuns que não são adjacentes, em que o “heterocicloalquil em ponte” contém um ou dois heteroátomos de anel idênticos ou diferentes da série: N, O, S; é possível que o referido grupo de heterocicloalquil em ponte seja ligado ao restante da molécula via um dos átomos de carbono ou, se presente, um átomo de nitrogênio. O grupo de heterocicloalquil em ponte citado é, por exemplo, azabiciclo[2.2.1]heptil, oxazabiciclo[2.2.1]heptil, tiazabiciclo[2.2.1]heptil, diazabiciclo[2.2.1]heptil, azabiciclo[2.2.2]octil, diazabiciclo[2.2.2]octil, oxazabiciclo[2.2.2]octil, tiazabiciclo[2.2.2]octil, azabiciclo[3.2.1]octil, diazabiciclo[3.2.1]octil, oxazabiciclo[3.2.1]octil, tiazabiciclo[3.2.1]octil, azabiciclo[3.3.1]nonil, diazabiciclo[3.3.1]nonil, oxazabiciclo[3.3.1]nonil, tiazabiciclo[3.3.1]nonil, azabiciclo[4.2.1]nonil, diazabiciclo[4.2.1]nonil, oxazabiciclo[4.2.1]nonil, tiazabiciclo[4.2.1]nonil.

[052] O termo “heteroespirocicloalquil” significa um heterociclo bicíclico, saturado com 6, 7, 8, ou 9 átomos de anel no total,

no qual os dois anéis compartilham um átomo de carbono de anel comum, em que o "heteroespirocicloalquil" contém um ou dois heteroátomos idênticos ou diferentes da série: N, O, S; sendo possível que o referido grupo de heteroespirocicloalquil seja ligado ao resto da molécula por qualquer um dos átomos de carbono, exceto o átomo de carbono espiro ou, se presente, um átomo de nitrogênio. O grupo de heteroespirocicloalquil referido é, por exemplo, azaespiro[2.3]hexil, azaespiro[3.3]heptil, oxaazaspiro[3.3]heptil, tiaazaspiro[3.3]heptil, 2lambda⁶-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona, oxaespiro[3.3]heptil, oxazaespiro[5.3]nonil, oxazaespiro[4.3]octil, diazaespiro[3.3]heptil, tiazaespiro[3.3]heptil, tiazaespiro[4.3]octil ou uma das estruturas mais homólogas, como espiro[3.4]-, espiro[4.4]-, espiro[2.4]-, espiro[2.5]-, espiro[2.6]-, espiro[3.5]-, espiro[3.6]-, espiro[4.5]- e espiro[4.6]-.

[053] O termo "aril" refere-se a um sistema de anéis de hidrocarboneto aromático monocíclicos, bicíclicos (2 anéis fundidos), tricíclicos (3 anéis fundidos) ou policíclicos (dois ou mais anéis fundidos) com 6 a 20 (por ex., 6 a 10 átomos de carbono do anel). Exemplos sem limitação de grupos de aril incluem fenil ou naftil (por ex., 1-naftil, 2-naftil etc.).

[054] O termo "heteroaril" significa um anel aromático monovalente, monocíclico ou bicíclico tendo 5, 6, 8, 9 ou 10 átomos de anel (um grupo de "heteroaril de 5 a 10 membros") particularmente 5, 6, 9 ou 10 átomos de anel, que contém pelo menos um heteroátomo de anel e opcionalmente um, dois ou três heteroátomos de anel da série: N, O e/ou S e que estão ligados por meio de um átomo de carbono do anel ou um heteroátomo ao restante da molécula. O termo "heteroareno", conforme usado aqui, refere-se a um composto que consiste em um grupo de heteroaril como definido neste documento e a um átomo de hidrogênio ao qual o referido grupo de heteroaril é ligado com a sua valência.

[055] O referido grupo de heteroaril pode ser um grupo de heteroaril com 5 membros, como, por exemplo, tienil, furanil,

pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxadiazolil, triazolil, tiadiazolil ou tetrazolil; ou um grupo de heteroaril de 6 membros, como, por exemplo, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil ou triazinil; ou um grupo de heteroaril tricíclico, como, por exemplo, carbazolil, acridinil ou fenazinil; ou um grupo de heteroaril com 9 membros, como, por exemplo, benzofuranil, benzotienil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzotriazolil, indazolil, indolil, isoindolil, indolizinil ou purinil; ou um grupo de heteroaril com 10 membros, como, por exemplo, quinolinil, quinazolinil, isoquinolinil, cinolinil, ftalazinil, quinoxalinil ou pteridinil.

[056] Em geral, e exceto se indicado de outra forma, os grupos de heteroaril ou heteroarileno incluem todas as suas formas isoméricas possíveis, por exemplo: tautômeros e isômeros posicionais em relação ao ponto de ligação ao resto da molécula. Dessa forma, para alguns exemplos ilustrativos não restritivos, o termo piridinil inclui piridin-2-il, piridin-3-il e piridin-4-il; ou o termo tienil inclui tien-2-il e tien-3-il.

[057] Particularmente o grupo de heteroaril é um grupo de 2H-pirrol-1-il, um grupo de 1H-pirrazol-4-il, um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos, um grupo de 1,2-tiazol-4-il, um grupo de 1,3-tiazol-5-il, um grupo de piridin-3-il, um grupo de piridin-4-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de trifluorometil, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2, um grupo de 1H-indol-6-il, um grupo de 1H-indazol-6-il e um grupo de 1H-benzimidazol-6-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de trifluorometil, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2.

[058] Particularmente, o grupo de heteroaril é um:

grupo de 2H-pirrol-1-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de ciano e um grupo de metil,
um grupo de 1H-pirrazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,2-tiazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,3-tiazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de piridin-3-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de trifluorometil, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2,
um grupo de 1H-indol-6-il, um grupo de 1H-indazol-6-il e um grupo de 1H-benzimidazol-6-il.

[059] Mais particularmente, o grupo de heteroaril é um grupo de piridinil que é opcionalmente substituído por um grupo de amino ou um grupo de pirazolil que é opcionalmente substituído por um grupo de difluorometil ou um grupo de trifluorometil.

[060] Ainda mais particularmente, o grupo de heteroaril é um grupo de 4-piridinil que é substituído por um grupo de amino ou um grupo de 1H-pirazol-4-il ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que são opcionalmente substituídos por um grupo de difluorometil ou um grupo de trifluorometil

[061] O termo “C_1-C_6”, conforme usado no presente texto, por ex., no contexto da definição de “C_1-C_6-alquil”, “C_1-C_6-haloalquil”, “C_1-C_6-alcóxi” ou “C_1-C_6-haloalcóxi” significa um grupo de alquil tendo um número finito de átomos de carbono de 1 a 6, ou seja, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

[062] Além disso, conforme usado aqui, o termo "C_3-C_8", conforme usado no presente texto, por ex., no contexto da definição de "C_3-C_8-cicloalquil", significa um grupo de cicloalquil com um

número finito de átomos de carbono de 3 a 8, isto é, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono.

[063] Quando um intervalo de valores é dado, o referido intervalo abrange cada valor e subintervalo dentro do referido intervalo.

Por exemplo:

"C_1-C_6" abrange C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, e C_5-C_6;

"C_2-C_6" abrange C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 e C_5-C_6;

"C_3-C_{10}" abrange C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 e C_9-C_{10};

"C_3-C_8" abrange C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 e C_7-C_8;

"C_3-C_6" abrange C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 e C_5-C_6;

"C_4-C_8" abrange C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 e C_7-C_8;

"C_4-C_7" abrange C_4, C_5, C_6, C_7, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6 e C_6-C_7;

"C_4-C_6" abrange C_4, C_5, C_6, C_4-C_6, C_4-C_5 e C_5-C_6;

"C_5-C_{10}" abrange C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 e C_9-C_{10};

"C_6-C_{10}" abrange C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 e C_9-C_{10}.

[064] Exceto se especificamente expressado ou óbvio com base no contexto, como usado aqui, o termo “aproximadamente” é compreendido como uma variação da tolerância normal na técnica, por exemplo, dentro de 2 desvios padrões da média. Aproximadamente pode ser entendido como dentro de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, ou 0.01% do valor

expressado. A menos que esteja claro com base no contexto, todos os valores numéricos fornecidos aqui são modificados pelo termo aproximadamente.

[065] Por “agente” entende-se qualquer composto químico de molécula pequena, anticorpo, molécula de ácido nucleico ou polipeptídeo ou seus fragmentos.

[066] Por “melhorar” entende-se o fato de reduzir, suprimir, atenuar, diminuir, interromper ou estabilizar o desenvolvimento ou a progressão de uma doença.

[067] Por “análogo” entende-se uma molécula que não é idêntica, mas que tem características funcionais ou estruturais análogas. Por exemplo, um polipeptídeo análogo retém a atividade biológica de um polipeptídeo correspondente que ocorrer naturalmente, enquanto determinadas modificações bioquímicas que aperfeiçoam a função do análogo relativa ao polipeptídeo que ocorre naturalmente. Essas modificações bioquímicas poderiam aumentar a resistência a protease do análogo, permeabilidade da membrana, ou meia-vida, sem alterar, por exemplo, a ligação do ligando. Um análogo pode incluir um aminoácido não natural.

[068] Nesta divulgação, "compreende", "compreendendo", "contendo" e "tendo" e similares podem ter o significado que lhes é atribuído na lei de patentes dos EUA e pode significar "inclui", "incluindo" e similares; "consistindo essencialmente em" ou "consiste essencialmente" também tem o significado atribuído na lei de patentes dos EUA e o termo é aberto, permitindo a presença de mais do que aquilo que é citado, desde que características básicas ou novas do que seja citado não sejam alteradas pela presença de mais do que aquilo que é citado, mas exclui modalidades da técnica anterior.

[069] “Detectar” refere-se à identificação da presença, ausência ou quantidade do analito a ser detectado. Em representações particulares, o analito é um polipeptídeo PDE3A ou SLFN12.

[070] Por “doença” entende-se qualquer condição ou doença que danifique ou interfira na função normal de uma célula, tecido ou órgão. Exemplos de doenças incluem distúrbio hiperproliferativo,

tipos de câncer, como, por ex., adenocarcinoma, câncer de mama, câncer cervical, câncer de fígado, câncer de pulmão e melanoma.

[071] Por “quantidade efetiva” entende-se a quantidade de um composto descrito aqui necessário para melhorar os sintomas de uma doença relativa a um paciente não tratado. A quantidade efetiva do(s) composto(s) ativo(s) usada para praticar a presente invenção para tratamento terapêutico de uma doença varia, dependendo da maneira de administração, idade, peso corporal e saúde geral do paciente. Por fim, o médico ou veterinário decidirá a quantidade apropriada e o regime de dosagem. Essa quantidade é referida como uma quantidade “efetiva”. Ainda em outras representações, o modulador de PDE3A é um composto da fórmula (I).

[072] Conforme usado neste documento, o termo "grupo de saída" significa um átomo ou um grupo de átomos que é deslocado em uma reação química como espécie estável levando consigo os elétrons de ligação. Em particular, esse grupo separável é selecionado do grupo que compreende: haleto, em particular fluoreto, cloreto, brometo ou iodeto, (metilsulfonil) oxi, [(trifluorometil) sulfonil] oxi, [(nonafluorobutil) sulfonil] oxi, (fenilsulfonil) [(4-metilfenil) sulfonil] oxi, [(4-bromofenil) sulfonil] oxi, [(4- oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil) sulfonil] oxi, [(2,4,6-trimetilfenil) sulfonil] oxi, [(4-tert-butilfenil) sulfonil] oxi e [(4-metoxifenil) sulfonil] oxi.

[073] Por “modulador” entende-se qualquer agente que se liga a um polipeptídeo e altera uma função biológica ou atividade do polipeptídeo. Um modulador inclui, sem limitação, agentes que reduzem ou eliminam uma função biológica ou atividade de um polipeptídeo (por ex., um “inibidor”). Por exemplo, um modulador pode inibir uma atividade catalítica de um polipeptídeo. Um modulador inclui, sem limitação, agentes que aumentam ou diminuem a ligação de um polipeptídeo a outro agente. Por exemplo, um modulador pode promover a ligação de um polipeptídeo a outro polipeptídeo.

[074] Exceto se especificamente expressado ou óbvio com base no contexto, conforme usado neste documento, o termo “ou” deve ser

entendido como inclusivo. Exceto se especificamente expressado ou óbvio com base no contexto, conforme usado neste documento, os termos “um”, “uns” e “o(s)/a(s)” são entendidos como singular ou plural.

[075] Onde a forma no plural das palavras, compostos, sais, polimorfos, hidratos, solvatos e semelhantes, for usada neste documento, isso indicará também um único composto, sal, polimorfo, isômero, hidrato, solvato ou similar.

[076] "Composto estável" ou "estrutura estável" significa um composto que é robusto o bastante para resistir ao isolamento em um nível útil de pureza com base na mistura de uma reação e formulação em um agente terapêutico eficiente.

[077] O termo "pró-fármacos" ou “pró-fármaco” designa aqui os compostos que podem ser biologicamente ativos ou inativos, mas são convertidos (por exemplo, metabolicamente ou hidroliticamente) em compostos de acordo com a invenção durante o tempo de residência no corpo. Os derivados do composto 6 e seus sais que são convertidos no composto 6 ou seu sal em um sistema biológico (bioprecursores ou pró-fármacos) são abordados pela invenção. O referido sistema biológico pode ser, por exemplo, um organismo mamífero, particularmente um paciente humano. O bioprecursor é, por exemplo, convertido em um composto da fórmula (I) ou em seu sal por processos metabólicos.

[078] O termo “sal(is) aceitável(eis) farmaceuticamente” dos compostos da fórmula (I) inclui os derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos e bases aceitáveis farmaceuticamente. Por exemplo, ver S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

[079] Conforme usado neste documento, o termo “sal aceitável farmaceuticamente” refere-se a um sal formado pela adição de um ácido ou base aceitável farmaceuticamente a um composto divulgado aqui.

[080] Conforme usado neste documento, a frase “aceitável farmaceuticamente” refere-se a uma substância que é aceitável para uso em aplicações farmacêuticas a partir de uma perspectiva

toxicológica e não interage de modo adverso com o ingrediente ativo.

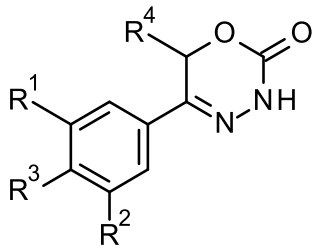
[081] Exceto se especificamente expressado ou óbvio com base no contexto, como usado neste documento, se uma variação for fornecida, os limites superior e inferior deverão ser sempre incluídos. As variações fornecidas neste documento são compreendidas como sendo uma forma abreviada para todos os valores dentro da variação. Por exemplo, uma variação de 1 a 50 é entendida como incluindo qualquer número, combinação de números ou subvariação do grupo que consiste em 1, 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50.

[082] Por “referência” deve se entender uma condição padrão ou de controle.

[083] A citação de uma listagem de grupos químicos em qualquer definição de uma variável inclui definições dessa variável como qualquer grupo único ou combinação de grupos listados. A citação de uma representação para uma variável ou aspecto inclui essa representação como qualquer representação única ou em combinação com qualquer outra representação ou suas porções.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[084] Como primeiro aspecto, a invenção fornece compostos da fórmula (I)



,

fórmula (I)

em que

[085] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[086] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[087] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,

um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$, e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$; e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-haloalquil;

um grupo de C_1-C_3-alcóxi;

um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e

um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente

selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de -C(O)R^5R^6 e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e um grupo de NR^7R^8;
[088] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
[089] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil;
[090] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de C(O)NR^5R^6, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um

grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil- com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de (=O)
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[091] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[092] A invenção é ainda baseada pelo menos em parte na descoberta de que os compostos da fórmula (I) são moduladores de complexos PDE3A- ou PDE3B-SLFN12.
[093] Portanto, em outra representação, a invenção fornece ainda métodos de seleção de um paciente que tenha um câncer que responda a um modulador de complexo PDE3A- ou PDE3B-SLFN12, especialmente um composto da fórmula (I), no qual o método de seleção envolve a detecção de coexpressão de polipeptídeos ou polinucleotídeos PDE3A e/ou PDE3B e Schlafen 12 (SLFN12), em uma célula de câncer derivada desses pacientes.
[094] Em uma representação adicional, a invenção fornece métodos para determinar que a expressão do polinucleotídeo ou polipeptídeo CREB3L1 ou SLFN12 é reduzida ou é indetectável em uma célula de câncer que adquiriu resistência a um modulador do complexo PDE3A e/ou PDE3B-SLFN12, a fim de evitar tratamento ineficaz com um composto da fórmula (I).

[095] Portanto, a invenção fornece métodos que compreendem as etapas de

- identificação de indivíduos com malignidade que provavelmente responderá ao tratamento com modulador do complexo PDE3A e/ou PDE3B-SLF12, especialmente um tratamento com um composto da fórmula (I), com base no nível de expressão de PDE3A e/ou PDE3B e SLFN12 em uma amostra biológica do paciente compreendendo uma célula de câncer.
- administração de uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I).

[096] Em representações particulares, a invenção fornece métodos que compreendem as etapas de

- identificação de indivíduos com malignidade resistente ao tratamento com modulador do complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLF12, especialmente ao tratamento de um composto de fórmula (I), com base em uma perda ou redução no nível de expressão relativa de CREB3L1 ou SLFN12 a uma referência e
- subsequentemente excluindo-os de um cronograma de tratamento planejado com um composto da fórmula (I).

Formas e sais de composto

[097] É possível os compostos da fórmula(I) existirem na forma livre, por exemplo, como uma base livre, ou como um ácido livre, ou como um zwitterion, ou existirem na forma de um sal. O referido sal pode ser qualquer sal, quer um sal de adição orgânico ou inorgânico, particularmente qualquer sal de adição orgânico ou inorgânico aceitável farmaceuticamente, que é habitualmente utilizado em farmácia, ou que é utilizado, por exemplo, para isolar ou purificar os compostos da presente invenção.

[098] Por exemplo, um sal pode ser formado entre um ânion e um substituinte positivamente carregado (por ex., amino) em um composto descrito aqui. Os ânions adequados incluem cloreto, brometo, iodeto, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfonato, trifluoroacetato e acetato. Da mesma forma, um sal pode também ser formado entre um cátion e um substituinte

negativamente carregado (por ex., carboxilato) em um composto descrito neste documento. Os cátions adequados incluem íon de sódio, íon de potássio, íon de magnésio, íon de cálcio e um cátion de amônio, como íon de tetrametilamônio. Exemplos de pró-fármacos incluem ésteres de C_{1-6} alquil de grupos de ácido carboxílico, que, após administração a um paciente, são capazes de fornecer compostos ativos.

[099] Um sal aceitável farmaceuticamente dos compostos da presente invenção pode ser, por exemplo, um sal de adição ácida de um composto da presente invenção portador de um átomo de nitrogênio, em uma cadeia ou em um anel, por exemplo, que seja básico o suficiente, como um sal de adição ácida com um ácido inorgânico ou "ácido mineral", como ácido clorídrico, hidrobrômico, hidroiódico, sulfúrico, sulfâmico, bissulfúrico, fosfórico ou nítrico, por exemplo, ou com um ácido orgânico, como o ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiônico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicíclico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinâmico, ciclopentanopropiônico, diglucônico, 3-hidróxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, perssulfúrico, 3-fenilpropiônico, piválico, 2-hidróxietanossulfônico, itacônico, trifluorometanossulfônico, dodecilssulfúrico, etanossulfúrico, benzenossulfônico, para-toluenossulfônico, metanossulfônico, 2-naftalenossulfônico, naftalinodissulfônico, ácido canforssulfônico, cítrico, tartárico, esteárico, lático, oxálico, malônico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, Dglucônico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfossalicílico ou ácido tiociânico, por exemplo.

[100] Outros exemplos de sais de ácido adequado incluem acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforssulfonato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, 2-

hidróxietanossulfonato, lactato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Outros ácidos, como oxálico, embora não sejam aceitáveis farmaceuticamente, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da presente invenção e seus sais de adição de ácido aceitáveis farmaceuticamente.

[101] Além disso, outro sal farmaceuticamente aceitável de um composto da fórmula (I) que seja suficientemente ácido, é um sal de metal alcalino, por exemplo, um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo, um sal de cálcio, magnésio ou estrôncio, ou um sal de alumínio ou zinco, ou um sal de amônio derivado de amônia ou de uma amina primária, secundária ou terciária orgânica com 1 a 20 átomos de carbono, como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris (hidróximetil) aminometano, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilenodiamina, N-metilpiperidina, N-metil-glucamina, N, N-dimetil-glucamina, N-etil-glucamina, 1,6-hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol ou um sal com íon de amônio quaternário com 1 a 20 átomos de carbono, tais como tetrametilamônio, tetraetilamônio, tetra (n-propil) amônio, tetra (n-butil) amônio, N-benzil-N,N,N-trimetilamônio, colina ou benzalcônio.

[102] Em determinadas representações, os sais são derivados de bases apropriadas e incluem metal alcalino (por ex., sódio), metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio), amônio e sais N-(alquil)$_4^+$. A presente invenção também prevê a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico dos compostos divulgados neste documento. Os produtos solúveis ou dispersíveis em água ou óleo podem ser obtidos por essa quaternização. As formas de sal dos compostos de qualquer uma das fórmulas podem

ser sais de aminoácido de grupos de carboxil (por ex., sais de L-arginina, -lisina, -histidina).

[103] Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); e "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection e Use A Handbook; Wermuth, C. G. e Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] cada um dos quais incorporados aqui por referência em sua totalidade.

[104] Os especialistas na técnica reconhecerão que é possível que os sais de adição ácida dos compostos reivindicados sejam preparados pela reação dos compostos com o ácido inorgânico ou orgânico apropriado por qualquer um dos vários métodos conhecidos. Como alternativa, os sais de metal alcalino terrosos e álcali dos compostos acídicos da presente invenção são preparados pela reação dos compostos da presente invenção com a base apropriada por meio de vários métodos conhecidos.

[105] A presente invenção inclui todos os sais possíveis dos compostos da invenção, como sais únicos ou qualquer mistura dos sais citados em qualquer proporção.

[106] As formas neutras dos compostos podem ser geradas novamente pelo contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto principal de maneira convencional. A forma principal do composto difere de várias formas de sal em determinadas propriedades físicas, como solubilidade em solventes polares, mas ao contrário, os sais são equivalentes à forma principal do composto para fins da presente invenção.

[107] Neste texto, em particular na Seção Experimental, para a síntese de intermediários e dos exemplos da presente invenção, quando um composto é citado como uma forma de sal com a base ou o ácido correspondente, a composição estequiométrica exata da forma de sal citada, conforme obtida pela preparação respectiva e/ou processo de purificação é, na maioria dos casos, desconhecida.

[108] Exceto se especificado de outra forma, os sufixos para os nomes químicos ou fórmulas estruturais, como "hidrocloreto",

"trifluoroacetato", "sal de sódio" ou "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por exemplo, significam uma forma de sal, a estequiometria da qual a forma de sal não é especificada.

[109] Isso se aplica de maneira semelhante aos casos em que os intermediários da síntese ou os compostos do exemplo ou seus sais foram obtidos, pela preparação e/ou processos de purificação descritos, como solvatos, por ex., hidratos, com (se definida) composição estequiométrica desconhecida.

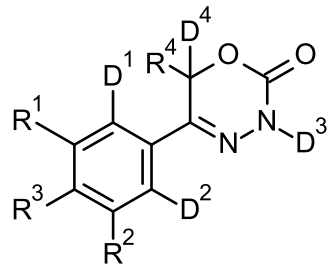
[110] Além das formas de sal, a presente invenção fornece compostos que estão em uma forma pró-fármaco. Os pró-fármacos dos compostos descritos neste documento são aqueles compostos que passam por mudanças químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Além disso, os pró-fármacos podem ser convertidos nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, os pró-fármacos podem ser lentamente convertidos nos compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado. Os pró-fármacos são frequentemente úteis, porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de se administrar do que o medicamento principal. Eles podem, por exemplo, ser mais biodisponíveis por administração oral do que o medicamento principal. O pró-fármaco pode também ter solubilidade melhorada em composições farmacológicas no medicamento principal. Uma ampla variedade de derivados de pró-fármaco é conhecida na técnica, como aqueles que dependem de clivagem hidrolítica ou ativação oxidante do pró-fármaco. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto da presente invenção que é administrado como um éster (o pró-fármaco"), mas depois é metabolicamente hidrolisado para o ácido carboxílico, a entidade ativa. Exemplos adicionais incluem derivados de peptidil de um composto da presente invenção.

[111] Os compostos da presente invenção podem existir como um hidrato, ou como um solvato, no qual os compostos da presente invenção contêm solventes polares, em particular, água, metanol ou etanol, por exemplo, como elemento estrutural da estrutura

cristalina dos compostos. É possível que a quantidade de solventes polares, em particular água, exista em uma proporção estequiométrica ou não estequiométrica. No caso dos solvatos estequiométricos, por ex., um hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc., os solvatos ou os hidratos, respectivamente, são possíveis. A presente invenção inclui todos esses hidratos ou solvatos.

[112] A presente invenção também inclui várias formas de hidrato e solvato dos compostos.

[113] Os compostos da presente invenção podem também conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais átomos que constituem esses compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiorrotulados com isótopos radioativos, como, por exemplo, trítio (^{3}H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, sejam elas radioativas ou não, devem ser incluídas no escopo da presente invenção, particularmente compostos da fórmula (I) contendo deutério.



Fórmula (Ia)

[114] A fórmula (Ia) mostra as posições D^1, D^2, D^3 e D^4 em que qualquer um dos átomos de hidrogênio podem ser trocados por um átomo de deutério. Adicionalmente nos resíduos R^1-R^4, se esses resíduos contiverem uma ligação de heteroátomo-H ou carbono-H acessível para uma reação química, essa troca poderá ser possível. Os átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de deutério com o uso de métodos conhecidos por especialistas na técnica para obter uma ligação de heteroátomo-D ou carbono-D. Qualquer um entre R^1, R^2 ou R^4 pode também ser deutério, em vez de hidrogênio.

[115] Portanto, um aspecto da invenção são os compostos em que independentemente qualquer um de R^1, R^2 ou R^4 é deutério e/ou qualquer um dos átomos de hidrogênio, conforme mostrado na fórmula (I) são substituídos por um átomo de deutério e/ou qualquer um de R^1, R^2, R^3 ou R^4 carrega um átomo de deutério em uma posição quimicamente acessível ou qualquer combinação de posições sendo deuteradas ao mesmo tempo.

[116] A expressão "variante isotópica de um composto ou um reagente é definida como um composto exibindo uma proporção não natural de um ou mais dos isótopos que constituem tal composto. A expressão "variante isotópica do composto de fórmula geral (I)" é definida como um composto de fórmula geral (I) exibindo uma proporção não natural de um ou mais dos isótopos que constituem tal composto. A expressão "proporção não natural" significa uma proporção desse isótopo que é maior do que sua abundância natural. As abundâncias naturais de isótopos a serem aplicadas neste contexto são descritas em "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. Exemplos desses isótopos incluem isótopos estáveis e radioativos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro, bromo e iodo, como ^{2}H (deutério), ^{3}H (trítio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I e ^{131}I, respectivamente.

[117] Em relação ao tratamento e/ou profilaxia das doenças especificadas neste documento, a(s) variante(s) isotópica(s) dos compostos da fórmula geral (I) pode(em) conter deutério ("compostos da fórmula geral (I) contendo deutério"). As variantes isoticas dos compostos de fórmula geral (I) nas quais um ou mais isótopos radioativos, como ^{3}H ou ^{14}C, são incorporados e são úteis, por ex., em estudos de distribuição tecidual de drogas e / ou substrato. Estes isótopos são particularmente preferidos pela facilidade da sua incorporação e detectabilidade. Os isótopos emissores de pósitrons como ^{18}F ou ^{11}C podem ser incorporados em um composto da fórmula geral (I). Essas variantes isotópicas dos compostos da fórmula geral (I) são úteis para aplicações de geração de imagens in vivo. Os

compostos que contêm deutério e ^{13}C da fórmula geral (I) podem ser usados em análise de espectrometria de massa no contexto de estudos pré-clínicos ou clínicos.

[118] As variantes isotópicas dos compostos de fórmula geral (I) podem geralmente ser preparadas por métodos conhecidos por um especialista na técnica, tais como aqueles descritos nos esquemas e / ou exemplos aqui, substituindo um reagente por uma variante isotópica do referido reagente, de preferência, por um reagente contendo deutério. Dependendo dos locais desejados de deuteração, em alguns casos o deutério de D_2O pode ser incorporado diretamente nos compostos ou em reagentes que são úteis para sintetizar esses compostos. O gás deutério também é um reagente útil para incorporar deutério nas moléculas. A deuteração catalítica de ligações olefínicas e ligações acetilênicas é uma via direta para a incorporação de deutério. Os catalisadores metálicos (isto é, Pd, Pt e Rh) na presença de gás deutério podem ser usados para diretamente trocar o deutério por hidrogênio nos grupos funcionais contendo hidrocarbonetos. Vários reagentes deuterados e blocos básicos sintéticos estão comercialmente disponíveis em empresas como, por exemplo C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EUA; e CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EUA.

[119] O termo “composto contendo deutério de fórmula geral (I)” é definido como um composto de fórmula geral (I), no qual um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um ou mais átomos de deutério e em que a abundância de deutério em cada posição deuterada do composto de fórmula geral (I) é superior à abundância natural de deutério, que é de cerca de 0,015%. Particularmente, em um composto contendo deutério de fórmula geral (I) a abundância de deutério em cada posição deuterada do composto de fórmula geral (I) é superior a 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60 %, 70% ou 80%, de preferência superior a 90%, 95%, 96% ou 97%, ainda mais preferencialmente superior a 98% ou 99% na(s) referida(s) posição(ões). Entende-se que a abundância de

deutério em cada posição deuterada é independente da abundância de deutério em outra (s) posição (ões) deuterada (s).

[120] A incorporação seletiva de um ou mais átomo (s) de deutério em um composto de fórmula geral (I) pode alterar as propriedades físico-químicas (tais como, por exemplo, a acidez [C. L. Perrin, et ai., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicidade [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], lipofilicidade [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) e/ou o perfil metabólico da molécula e pode resultar em alterações na proporção do composto original em relação aos metabólitos ou às quantidades de metabólitos formados. Essas alterações podem resultar em certas vantagens terapêuticas e, portanto, podem ser preferidas em algumas circunstâncias. Taxas reduzidas de metabolismo e troca metabólica, onde a proporção de metabólitos é alterada, foram relatadas (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Essas alterações na exposição a fármaco original e metabólitos podem ter consequências importantes em relação farmacodinâmica, tolerabilidade e eficácia de um composto contendo deutério da fórmula geral (I). Em alguns casos, a substituição de deutério reduz ou elimina a formação de um metabólito indesejado ou tóxico e aumenta a formação de um metabólito desejado (por exemplo, Nevirapina: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Em outros casos, o principal efeito da deuteração é reduzir a taxa de depuração sistêmica. Como resultado, a meia-vida biológica do composto é aumentada. Os potenciais benefícios clínicos incluiriam a capacidade de manter uma exposição sistêmica semelhante com níveis de pico diminuídos e níveis mínimos aumentados. Isso pode resultar em menores efeitos colaterais e maior eficácia, dependendo da relação farmacocinética/farmacodinâmica do composto em questão. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) e Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) são exemplos para este efeito de deutério. Foram ainda relatados outros casos em

que taxas reduzidas de metabolismo resultam em um aumento da exposição do fármaco sem alterar a taxa de depuração sistêmica (por exemplo, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Fármacos deuterados que apresentam esse efeito podem ter requisitos de dosagem reduzidos (por exemplo, menor número de doses ou dosagem mais baixa para alcançar o efeito desejado) e/ou podem produzir menores cargas metabólicas.

[121] Um composto da fórmula geral (I) pode ter vários locais potenciais de ataque para o metabolismo. Para otimizar os efeitos descritos anteriormente sobre as propriedades físico-químicas e perfil metabólico, podem ser selecionados compostos contendo deutério de fórmula geral (I) com um certo padrão de uma ou mais trocas de hidrogênio-deutério. Particularmente, o(s) átomo(s) de deutério do(s) composto(s) contendo deutério da fórmula geral (I) está/estão ligados a um átomo de carbono e/ou está/estão localizados nas posições do composto da fórmula geral (I), que são locais.

[122] Em alguns aspectos, os compostos da fórmula (I) podem ser isômeros. “Isômeros” são compostos diferentes que têm a mesma fórmula molecular. “Estereoisômeros” são isômeros que diferem apenas na maneira como os átomos são arranjados no espaço. Conforme usado neste documento, o termo “isômero” inclui qualquer e todo isômero e estereoisômero geométrico. Por exemplo, os “isômeros” incluem ligações duplas geométricas cis- e trans-isômeros, também denominadas E e Z-isômeros; e S-enantiômeros, diastereômeros, (d)-isômeros e (I)-isômeros, suas misturas racêmicas e outras misturas dos mesmos, incluídos no escopo desta invenção

[123] O símbolo ----- representa uma ligação que pode ser uma ligação simples ou dupla conforme descrito aqui. São fornecidos aqui vários isômeros geométricos e suas misturas resultantes do arranjo de substituintes ao redor de uma ligação dupla de carbono-carbono ou arranjos de substituintes ao redor de um anel carbocíclico. Os substituintes ao redor de uma ligação dupla de

carbono-carbono são designados como estando na configuração “Z” ou “E” em que os termos “Z” e “E” são usados de acordo com os padrões IUPAC. Exceto se especificado de outra forma, as estruturas que representam ligações duplas abrangem os isômeros “E” e “Z”.

[124] Os substituintes ao redor de uma ligação dupla de carbono-carbono alternativamente podem ser referidos com “cis” ou “trans”, em que “cis” representa substituintes do mesmo lado da ligação dupla e “trans” representa substituintes nos lados opostos da ligação dupla. O arranjo de substituintes ao redor de um anel de carboxílico pode também ser designado como “cis” ou “trans”. O termo “cis” representa substituintes no mesmo lado do plano do anel, e o termo “trans” representa substituintes nos lados opostos do plano do anel. As misturas dos compostos em que os substituintes são dispostos no mesmo lado e em lados opostos do plano do anel são designadas “cis/trans”.

[125] Os compostos da presente invenção contêm opcionalmente um ou mais centros assimétricos, dependendo do local e da natureza dos vários substituintes desejados, que são, por ex., átomos de carbono que têm quatro substituintes diferentes. É possível que um ou mais átomos de carbono assimétricos estejam presentes na configuração (R) ou (S), que pode resultar nas misturas racêmicas no caso de um único centro assimétrico nas misturas diastereoméricas no caso de vários centros assimétricos. O símbolo "(±)" é usado para designar uma mistura racêmica quando apropriada. Em determinadas instâncias, é possível que a assimetria também esteja presente devido à rotação restrita sobre uma determinada ligação, por exemplo, a ligação central adjacente a dois anéis aromáticos substituídos dos compostos especificados. Quando um composto é um enantiômero, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada por (R) ou (S). Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levorotatória) em que eles giram a luz polarizada plana no comprimento de onda da linha D de sódio. Determinados compostos descritos aqui contêm um ou mais centros

assimétricos e podem, assim, originar enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidos, em termos de estereoquímica absoluta em cada átomo assimétrico, como (R)- ou (S)-. As presentes entidades químicas, composições farmacêuticas, e métodos se destinam a incluir todos os isômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas oticamente e substancialmente puras e misturas de intermediário.

[126] Os compostos preferenciais são aqueles que produzem a atividade biológica mais desejável. Os isômeros e os estereoisômeros separados, puros ou parcialmente purificados ou as misturas racêmicas ou diastereoméricas dos compostos da presente invenção também estão incluídos no escopo da presente invenção. A purificação e a separação desses materiais podem ser realizadas por técnicas padrões conhecidas incluindo cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) quiral, a formação e a cristalização de sais quirais ou preparadas por sínteses assimétricas.

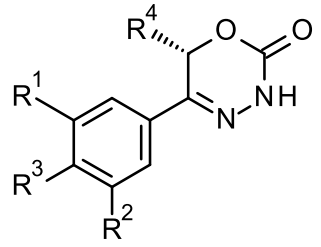
[127] Os isômeros óticos podem ser obtidos por resolução das misturas racêmicas de acordo com os processos convencionais, por exemplo, pela formação de sais diastereoisoméricos que usam um ácido oticamente ativo ou base ou formação de diastereômeros covalentes. Exemplos de ácidos apropriados são ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico e canforsulfônico. As misturas de diastereoisômeros podem ser separadas em seus diastereoisômeros individuais com base em suas diferenças físicas e/ou químicas por métodos conhecidos na arte, por exemplo, por cromatografia ou cristalização fracionada. As bases ou os ácidos oticamente ativos são liberados dos sais diastereoméricos separados. Um processo diferente para separação de isômeros óticos envolve o uso de cromatografia quiral (por ex., colunas de HPLC que usam uma fase quiral), com ou sem derivação, escolhida de maneira ideal para maximizar a separação dos enantiômeros. Colunas de HPLC adequadas que usam uma fase quiral estão disponíveis comercialmente, como as fabricadas pela Daicel, por exemplo, Chiracel OD e Chiracel OJ, por exemplo, entre muitas outras, que são todas rotineiramente selecionáveis.

As separações enzimáticas, com ou sem derivação, também são úteis. Os compostos oticamente ativos da presente invenção podem ser igualmente obtidos por sínteses quirais que utilizam materiais iniciais oticamente ativos.

[128] Para distinguir os diferentes tipos de isômeros uns dos outros, é feita referência às Regras de IUPAC, seção E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

[129] A presente invenção inclui todos os estereoisômeros possíveis dos compostos da invenção, como estereoisômeros únicos ou qualquer mistura dos estereoisômeros citados, por ex., isômeros ((R) ou (S) ou isômeros (E) ou (Z) em qualquer proporção. É preferencial o estereoisômero que mostra o efeito desejado. Para compostos da fórmula (I) em que é R^4=metil, é descoberto que os compostos que têm o referido grupo de metil na configuração S tenha um efeito farmacológico significativamente melhor.

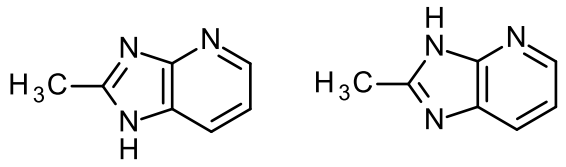
[130] Assim, como um aspecto da invenção para a configuração do grupo de alquil no R^4, a invenção preferencialmente inclui os compostos em que R^4=C_1-C_3-alquil, mais particularmente R^4=metil com configuração S conforme indicado na fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

[131] O isolamento de um único estereoisômero, por ex., um único enantiômero ou diastereômero de um composto da presente invenção é obtido por qualquer estado adequado do método da técnica, como cromatografia, especialmente cromatografia quiral, por exemplo.

[132] Além disso, é possível que os compostos da presente invenção existam como tautômeros. Por exemplo, qualquer composto da presente invenção que contém uma parte de imidazopiridina como um grupo de heteroaril, por exemplo, pode existir como um tautômero 1H ou um tautômero 3H ou mesmo uma mistura em qualquer quantidade dos dois tautômeros, ou seja:



1H tautômero 3H tautômero

[133] A presente invenção inclui todos os tautômeros possíveis dos compostos da invenção, como tautômeros únicos ou qualquer mistura dos tautômeros citados em qualquer proporção.

[134] Além disso, os compostos da presente invenção podem existir como N-óxidos que são definidos no caso em que pelo menos um nitrogênio dos compostos da presente invenção está oxidado. A presente invenção inclui todos esses N-óxidos quimicamente possíveis.

[135] Além disso, a presente invenção inclui todas as formas cristalinas possíveis ou polimorfos dos compostos da presente invenção, como polimorfo único ou como uma mistura de mais que um polimorfo em qualquer proporção.

[136] Além disso, a presente invenção também inclui pró-fármacos dos compostos de acordo com a invenção. O termo "pró-fármacos" designa aqui os compostos que podem ser biologicamente ativos ou inativos, mas são convertidos (por exemplo, metabolicamente ou hidroliticamente) em compostos de acordo com a invenção durante o tempo de residência no corpo.

[137] Assim, a presente invenção inclui pró-fármacos dos compostos da fórmula (I).

[138] Ainda em outra representação, a presente invenção inclui estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos ou sais ou uma mistura dos mesmos de um composto da fórmula (I).

[139] Em outra representação, a presente invenção inclui estereoisômeros, tautômeros, hidratos, solvatos ou sais ou uma mistura dos mesmos de um composto da fórmula (I).

[140] Em outra representação, a presente invenção inclui estereoisômeros, tautômeros, solvatos ou sais ou uma mistura dos mesmos de um composto da fórmula (I).

[141] Ainda em outra representação, a presente invenção inclui estereoisômeros, tautômeros, solvatos ou sais ou uma mistura dos mesmos de um composto da fórmula (I).

[142] Ainda em outra representação, a presente invenção inclui estereoisômeros, tautômeros ou sais ou uma mistura dos mesmos de um composto da fórmula (I).

Outros aspectos e representações

[143] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[144] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[145] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[146] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,

um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, $S(O)_2$ e -NR^9-, e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alcóxi;

um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e

um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O-, -S- e $-NR^9-$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de a C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8;

[147] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[148] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil,;

[149] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um

grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[150] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[151] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que
[152] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[153] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênioe um átomo de halógeno;
[154] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi; e
um grupo de C(O)NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;
e um grupo de NR^7R^8, com a condição de que o grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
[155] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
[156] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil,;
[157] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[158] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[159] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que
[160] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[161] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[162] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_4-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;
e um grupo de NR^7R^8, com a condição de que o grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

[163] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênioe um grupo de C_1-C_3-alquil;

[164] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;

[165] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 4 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,

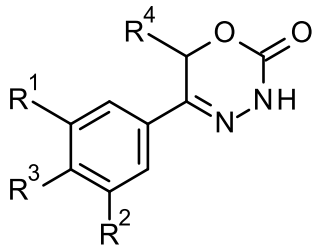
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxiou um grupo de C_1-C_3-alquil

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e

[166] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[167] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):



,

fórmula (I)

em que

[168] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[169] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno,

[170] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_6-alquenil,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,

um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de

halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6;
e um grupo de NR^7R^8,
[171] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil,
[172] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil,
[173] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil, ou
[174] R^7 e R^8 juntos formam um anel com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente contendo um ou dois heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em –O-, -S- e-NR^9-, e que é opcionalmente substituído por um, dois ou três vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de oxo (=O) e um grupo de NR^5R^6, e se R^7 e R^8 juntos formarem um anel com 5, 6 ou 7 membros, o referido anel poderá opcionalmente conter um grupo em ponte selecionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-,-NR^9-CH_2-;
[175] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[176] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que
[177] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[178] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno,

[179] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_4-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno;

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6; e um grupo de NR^7R^8;

[180] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[181] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-O-C_1-C_3-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-S-C_1-C_3-alquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil,

[182] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-O-C_1-C_3-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-S-C_1-C_3-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_3-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil ou R^7 e R^8 juntos formam um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente

contendo um ou dois heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em –O-, -S- e -NR^9-, e que é opcionalmente substituído por um, dois ou três vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de oxo (=O) e um grupo de NR^5R^6,

[183] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[184] De acordo com uma segunda representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):

em que

[185] R^1 é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;

[186] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno,

[187] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_4-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um grupo oxo (= O);

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8;

[188] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil;

[189] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; e

[190] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de a C_3-C_5-cicloalquil e um grupo de C_1-C_6-alquil; ou

[191] R^7 e R^8 juntos formam um anel com 4, 5 ou 6 membros opcionalmente contendo um átomo de oxigênio adicional, e que é opcionalmente substituído uma ou duas vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[192] De acordo com uma terceira representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):

em que

[193] R^1 é selecionado de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ e um átomo de flúor,

[194] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio

[195] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_4-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um grupo oxo (= O);

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada

substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6; e um grupo de NR^7R^8;

[196] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[197] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; e

[198] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil; ou

[199] R^7 e R^8 juntos formam um anel com 4, 5 ou 6 membros opcionalmente contendo um átomo de oxigênio adicional, e que é opcionalmente substituído uma ou duas vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[200] De acordo com uma quarta representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):

em que

[201] R^1 é selecionado de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ e um átomo de flúor,

[202] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio

[203] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de prop-1-en-1-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de piperidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de flúor e um grupo de metil

um grupo de morfolin-4-il que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,

um grupo de pirrolidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halógeno,

um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de azitidin-1-il,

um grupo de 3,6-di-hidro-1H-piran-4-il,

um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil,
um grupo de ciclopent-1en-1-il,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de metil, um grupo de etil, um grupo de CF_3, CF_2H, um grupo de metóxi, um grupo de CF_3O, um grupo de NH_2 e um grupo de $NHCH_3$,
um grupo de 2H-pirrol-1-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de ciano e um grupo de metil,
um grupo de 1H-pirrazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um metil, um grupo de etil ou um grupo de CF_3,
um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
1,2-oxazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,2-tiazol-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1,3-tiazol-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de piridin-3-il, um grupo de piridin-4-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de CF_3, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2,
um grupo de pirimidin-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-indol-6-il,

um grupo de 1H-indazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-benzimidazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de $NH(C_2H_5)$, um grupo de $NH(C_3H_7)$, um grupo de $NH(C_4H_9)$, um grupo de $NCH_3(C_4H_9)$, um grupo de $NH(C_5H_{11})$, um grupo de NH(ciclopentil), um grupo de NCH_3(ciclopentil);
[204] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[205] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que
[206] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[207] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[208] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênioe um grupo de C_1-C_3-alquil;
[209] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
[210] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano e um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são

independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[211] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[212] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que
[213] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
[214] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[215] R^3 é selecionado de,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;

[216] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[217] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[218] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por umou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_5-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de -O- e -NR9- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e

[219] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[220] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):

[221] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor;

[222] R^2 é um átomo de hidrogênio;

[223] R^3 é selecionado de

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8;

[224] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil;

[225] R^5/R^6 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil;

[226] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[227] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):

em que

[228] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de metil um grupo de OCF_3, um grupo de CHF_2 e um grupo de CF_3,

[229] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio ou um átomo de flúor;

[230] R^3 é selecionado de um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um substituinte em que o substituinte citado é selecionado do grupo de 2-hidróxi, de um grupo de etóxi e de um grupo de morfolino;
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de metóxi;
um grupo de ciclohexil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil;
um grupo de heterocicloalquil com 3-6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os substituintes citados são independentemente selecionados de um átomo de flúor, um grupo de –C(O)NH2, um grupo de hidróxi, um grupo de metil, um grupo de etil, um grupo de hidróximetil, um grupo de ciano e um grupo de amino;
um grupo de heterocicloalquil com 5-6 membros insaturado que é opcionalmente substituído por um grupo de metil;
um grupo de fenil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes, os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de metil, um grupo de etil, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo de amino, um grupo de hidróxi, um grupo de metóxi, um grupo de ciano, um grupo de difluorometil, um grupo de trifluorometil e um grupo de metilamino;
um grupo de heteroaril com 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os substituintes citados são independentemente selecionados de metil, um grupo de etil, um grupo de trifluorometil, um grupo de difluorometil e um grupo de ciano,
um grupo de heteroaril com 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de metil, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo de trifluorometil, um grupo de amino e um grupo de metóxi,
um grupo de heteroaril bicíclico que é opcionalmente substituído por um grupo de metil;

um grupo de NR^7R^8, em que R^7R^8 são independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio,
um grupo de C_1-C_6 alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de amino, um grupo de metóxi, um grupo de etóxi, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de trifluorometil, um grupo de ciclopropil, um grupo de 2,2-dimetilciclopropil, um grupo de 1-hidróxiciclobutil, um grupo de 3-hidróxiciclobutil, um grupo de metiloxetanil, um grupo de oxolanil, um grupo de oxanil, um grupo de metiloxanil, um grupo de tetra-hidrofuranil, um grupo de oxopirrolidinil, um grupo de oxopiperidinil, um grupo de metil-1H-imidazolil, um grupo de 1H-pirazolil, um grupo de 1H-imidazolil, um grupo de 1-metil-1H-pirazolil, um grupo de pirazinil, um grupo de piridinil, um grupo de pirimidinil,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi, um grupo de heterocicloalquil com 4-6 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
[231] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[232] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que
[233] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de CH_3 um grupo de OCF_3, um grupo de CHF_2 e um grupo de CF_3,
[234] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio (muitos exemplos) ou um átomo de flúor;
[235] R^3 é selecionado de
um grupo de metil, um grupo de propan-2-il, um grupo de 2-metilpropil, um grupo de 2-hidróxipropan-2-il, um grupo de 3,3-dimetilbutil, um grupo de 3-metóxipropil,
um grupo de $-CH_2$-(morfolin-4-il),

um grupo de prop-1-en-2-il, um grupo de 2-metilprop-1-en-1-il, um grupo de 3,3-dimetilbut-1-en-1-il, um grupo de 3-metóxiprop-1-en-1-il,
um grupo de 4-hidróxiciclohexil,
um grupo de ciclopent-1-en-1-il, um grupo de ciclohex-1-en-1-il, um grupo de biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il
um grupo de oxan-3-il, um grupo de 3,3-difluoroazetidin-1-il, azetidin-3-carboxamida, um grupo de 2-hidróxiazetidin-1-il, um grupo de 3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il, um grupo de 2-(hidróximetil)azetidin-1-il, um grupo de 3-ciano-3-metilazetidin-1-il, um grupo de 2,4-dimetilazetidin-1-il, um grupo de -2lambda⁶-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona, um grupo de 3-hidróxipirrolidin-1-il, um grupo de 3,3-difluoropirrolidin-1-il, um grupo de 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il, um grupo de 1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il, um grupo de 4-fluoropiperidin-1-il, um grupo de 4,4-fluoropiperidin-1-il, um grupo de 4-ciano-piperidin-1-il, um grupo de 4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il, um grupo de 4-etil-4-hidróxipiperidin-1-il, um grupo de 4-hidróxipiperidin-1-il, um grupo de 3-hidróxipiperidin-1-il, um grupo de 3-aminocarbonilpiperidin-1-il, um grupo de morfolin-4-il, um grupo de 2-metilmorfolin-4-il, um grupo de 2,6-dimetilmorfolin-4-il, um grupo de 4-metilpiperazin-1-il,
um grupo de 2,5-di-hidrofuran-3-il, um grupo de 5,6-di-hidro-2H-piran-3-il, um grupo de 3,6-di-hidro-2H-piran-4-il, um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il, um grupo de 1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il, um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il,
um grupo de fenil, um grupo de 2-metilfenil, um grupo de 2-etilfenil, um grupo de 2-fluorofenil, um grupo de 2-aminofenil, um grupo de 2-hidróxifenil, um grupo de 2-metóxifenil, um grupo de 2,4-dimetilfenil, um grupo de 2-fluoro-4-metilfenil, um grupo de 2-fluoro-4-aminofenil, um grupo de 4-ciano-2-metilfenil, um grupo de 2-cloro-4-fluorofenil, um grupo de 2,3-difluorofenil, um grupo de 2-fluoro-3-aminofenil, um grupo de 2,5-difluorofenil, um grupo de 2,6-difluorofenil, um grupo de 4-

fluoro-6-metilfenil, um grupo de (2-difluorometil)fenil, um grupo de 2-cianofenil, um grupo de 2,4-difluorofenil, um grupo de 3-metilfenil, um grupo de 3-aminofenil, um grupo de 3-fluorofenil, um grupo de 3-hidróxifenil, um grupo de 3,4-difluorofenil, um grupo de 3-amino-4-metilfenil, um grupo de 3-amino-4-clorofenil, um grupo de 3-amino-4-fluorofenil, um grupo de 3-fluoro-4-metilfenil, um grupo de 4-amino-3-fluorofenil, um grupo de 4-fluoro-3-metilfenil, um grupo de 4-fluoro-3-hidróxifenil, um grupo de 3-hidróxi-4-metilfenil, um grupo de 4-metilfenil, um grupo de 4-fluorofenil, um grupo de 4-clorofenil, um grupo de 4-(difluorometil)fenil, um grupo de 4-(trifluorometil)fenil, um grupo de 4-cianofenil, um grupo de 4-aminofenil, um grupo de 4-(metilamino)fenil, um grupo de 4-hidróxifenil, um grupo de 4-metóxifenil, um grupo de 3,5-difluorofenil, um grupo de 2,4,5-trifluorofenil, um grupo de 2,3,4-trifluorofenil, um grupo de 3,4,5-trifluorofenil, um grupo de 3-amino-4,6-difluorofenil,

um grupo de 1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-etil-a 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il, um grupo de 1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-1H-pirazol-5-il, um grupo de 3-metil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-5-ciano-1H-pirrol-2-il, um grupo de 1-etil-1H-imidazol-4-il, um grupo de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il, um grupo de 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il, um grupo de 1,2-tiazol-4-il, um grupo de 2-metil-1,3-tiazol-5-il, um grupo de 5-(trifluorometil)tiofen-2-il, um grupo de 5-ciano-4-metil-tiofen-2-il, um grupo de 5-(trifluorometil)tiofen-3-il,

um grupo de piridin-2-il, um grupo de 5-metil-piridin-2-il, um grupo de 5-cloro-piridin-2-il, um grupo de 5-fluoro-piridin-2-il, um grupo de piridin-3-il, um grupo de 4-metilpiridin-3-il, um grupo de 2-metilpiridin-3-il, um grupo de 6-fluoropiridin-3-

il, um grupo de 6-metilpiridin-3-il, um grupo de 6-(trifluorometil)piridin-3-il, um grupo de 6-aminopiridin-3-il, um grupo de 6-metóxipiridin-3-il, um grupo de 5-fluoro-6-metilpiridin-3-il, um grupo de 2-metóxi-6-metilpiridin-3-il, um grupo de piridin-4-il, um grupo de 2-metilpiridin-4-il, um grupo de 2-metóxipiridin-4-il, um grupo de 2-aminopiridin-4-il, um grupo de 3-metilpiridin-4-il, um grupo de pirimidin-5-il, um grupo de 2-metilpirimidin-5-il,
um grupo de 1-benzotiofen-2-il, um grupo de imidazo[1,2-a]piridin-6-il, um grupo de 1-metil-1H-benzimidazol-6-il, um grupo de 1-metil-1H-indazol-6-il, um grupo de 1H-indazol-6-il, um grupo de 1H-indol-6-il, um grupo de 1H-indol-5-il,
um grupo de metilamino, um grupo de etilamino, um grupo de (propan-2-il)amino, um grupo de propilamino, um grupo de butilamino, um grupo de tert-butilamino, um grupo de pentilamino, um grupo de etil(metil)amino, um grupo de (butil)metilamino, um grupo de aminocarbonilmetil, um grupo de (2-aminoetil)amino, um grupo de (2-metilpropil)amino, um grupo de (3-metilbutil)amino, um grupo de (2-metóxietil)amino, um grupo de (2-etóxietil)amino, um grupo de (3-metóxipropil)amino, um grupo de (3-cianopropil)amino, um grupo de (2-hidróxipropil)amino, um grupo de (2-hidróxi-2-metilpropil)amino, um grupo de (2-metóxipropil)amino, um grupo de (2-etóxipropil)amino, um grupo de (3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil)amino, um grupo de (2-metóxi-2-metilpropil)amino, um grupo de (2-metóxibutil)amino, um grupo de (3-hidróxibutil)amino, um grupo de (1-hidróxibutan-2-il)amino, um grupo de (4-hidróxibutan-2-il)amino, um grupo de (1-hidróxipentan-2-il)amino, um grupo de (3-hidróxi-3-metilbutil)amino, um grupo de (2-hidróxi-3-metóxipropil)amino, um grupo de (ciclopropilmetil)amino, um grupo de (1-ciclopropiletil)amino, um grupo de ((1-hidróxiciclobutil)metil)amino, um grupo de (1-hidróxi-4-metilpentan-2-il)amino, um grupo de (1,3-di-hidróxibutan-2-il)amino, um grupo de (2,2-dimetilciclopropil)metil]amino, um grupo de (diciclopropilmetil)amino, um grupo de (3-

hidróxiciclobutil)amino, um grupo de [1-(hidróximetil)ciclobutil]metil, um grupo de ciclopentilamino, um grupo de (2-hidróxiciclopentil)amino, um grupo de (ciclopentil)(metil)amino, um grupo de (4-hidróxiciclohexil)amino, um grupo de biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino, um grupo de [(3-metiloxetan-3-il)metil]amino, um grupo de (oxetan-3-il)amino, um grupo de (oxolan-3-il)metil)amino, um grupo de (tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino, um grupo de (oxan-4-il)amino, um grupo de ((oxan-4-il)metil)amino, um grupo de ((4-metiloxan-4-il)metil)amino, um grupo de (3-metiloxetan-3-il)metil]amino, um grupo de [(5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino, um grupo de [(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino, um grupo de [(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino, um grupo de [2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino, um grupo de [2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino, um grupo de (3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino, um grupo de [(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino, um grupo de [(1H-pirazol-3-il)metil]amino, um grupo de [(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino, um grupo de [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino, um grupo de [(pirazin-2-il)metil]amino, um grupo de [(piridin-3-il)metil]amino, um grupo de [(pirimidin-5-il)metil]amino, um grupo de [(pirimidin-2-il)metil]amino,

[236] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[237] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):

em que

[238] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor,

[239] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio

[240] R^3 é selecionado de

um átomo de halógeno,

um grupo de prop-1-en-1-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de piperidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de flúor e um grupo de metil

um grupo de morfolin-4-il que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de pirrolidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halógeno,
um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de azitidin-1-il,
um grupo de 3,6-di-hidro-1H-piran-4-il,
um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil,
um grupo de ciclopent-1en-1-il,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de metil, um grupo de etil, um grupo de CF_3, CF_2H, um grupo de metóxi, um grupo de CF_3O, um grupo de NH_2 e um grupo de $NHCH_3$,
um grupo de 2H-pirrol-1-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de ciano e um grupo de metil,
um grupo de 1H-pirrazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um metil, um grupo de etil ou um grupo de CF_3,
um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
1,2-oxazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,2-tiazol-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1,3-tiazol-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de piridin-3-il, um grupo de piridin-4-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de CF_3, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2,
um grupo de pirimidin-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-indol-6-il,
um grupo de 1H-indazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-benzimidazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de $NH(C_2H_5)$, um grupo de $NH(C_3H_7)$, um grupo de $NH(C_4H_9)$, um grupo de $NCH_3(C_4H_9)$, um grupo de $NH(C_5H_{11})$, um grupo de NH(ciclopentil), um grupo de NCH_3(ciclopentil);
[241] R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[242] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que o composto é selecionado do grupo
5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{3,5-difluoro-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(4-bromofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(rac)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila,
3-cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila,
5-{4-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-(3,5-Difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-hidróxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4’-fluoro-3’-hidróxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[5'-amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrole-2-carbonitrila,
5-[2,4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metóxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',3'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metóxipiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(difluorometil)-2-fluorobifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metóxipiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3',4'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2'-fluoro-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)bifenil-4-carbonitrila,
5-(2'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,2',6'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metóxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(3-cloro-4--(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
6S)-5-(-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4-cloro-3-metilfenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[243] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I):
em que o composto é selecionado do grupo
5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{3,5-difluoro-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila,
3-cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila,
5-{4-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3,5-Difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-hidróxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4’-fluoro-3’-hidróxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[5'-amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrole-2-carbonitrila,
5-[2,4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metóxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[2',3'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2'-cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metóxipiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(difluorometil)-2-fluorobifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metóxipiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3',4'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,2',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2'-fluoro-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)bifenil-4-carbonitrila,
5-(2'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',6'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metóxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(3-cloro-4--(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
6S)-5-(-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4-cloro-3-metilfenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[244] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo
5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[3-metóxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4'-hidróxi-2-(trifluorometil)-2',3',4',5'-tetra-hidro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5,6-di-hidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[3,3-dimetilbut-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-benzotiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
3-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]tiofeno-2-carbonitrila,
5-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2'-(Difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-Difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2'-fluoro-2-metil-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila,
5-[4-(2-Metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-

6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[2',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[2',3',4'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
4'-[(6S)-6-metil-2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il]-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carbonitrila,
(6S)-5-[4-(1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-hidróxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-hidróxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-amino-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-metóxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-

6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(3-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-etil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(6-metóxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-metóxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(difluorometil)-4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2-(difluorometil)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(difluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-(difluorometil)-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(difluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-Hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(Oxan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(cis/trans)-3-hidróxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(rac)-2,4-Dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(cis ou trans)-2,4-Dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(trans)-4-Hidroxiciclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(3-Metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
-{4-[(3-Metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[(rac)-Oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[2(R)-2-Hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(3R)-3-Hidróxibutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(2S)-2-Hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1-Hidroxiciclobutil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(3-Metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[Etil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-

hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(tert-butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[(2R)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(4-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(2S)-1-hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mistura racêmica),
(rac)-1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxamida,
5-{4-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{4-[(2-hidróxi-3-metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-

ona,
5-[4-{[(1H-pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonitrila,
(rac)-5-{4-[(1-ciclopropiletil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{4-[(2-etóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(rac)-5-{4-[(2-metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-(3-etóxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(pirimidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(oxolan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mistura racêmica),
5-[4-{[(2S)-4-hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[(2,2-dimetilciclopropil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[1-(hidróximetil)ciclobutil]metil}amino)-3-

(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2S)-2-(hidróximetil)azetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
3-metil-1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carbonitrila,
5-[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(4-etil-4-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
4-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]butanonitrila,
6-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluoro-metil)fenil]-2lambda^6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona,
N^2-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida,
5-{4-[(3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-metóxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-({[(2S)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-etóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1S,2R)-2-hidróxiciclopentil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(oxetan-3-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-

hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(difluorometil)-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-Metóxipropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-dimetilbutil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(Propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{4-[oxan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(trans)-5-{4-[4-hidróxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (trans isômero),
(cis)-5-{4-[4-hidróxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Aminoetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona— sal com ácido clorídrico,
5-{4-[1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona—sal com ácido clorídrico,
5-[4-(metilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-

ona,
5-[4-(2-hidróxipropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
(6S)-5-[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)-fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[245] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo
5-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3',4'-Difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,2-Tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-(Propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4'-Fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(Ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-

hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2,5-Di-hidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-(5-Cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(Morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(cis/trans)-5-[4-{[3-hidróxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(Pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-Metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
(6S)-5-[4-(3-Hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-

(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[246] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I) em que o composto é selecionado do grupo

5-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-(3',4'-Difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(1,2-Tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(Propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4'-Fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(Ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2,5-Di-hidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(5-Cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-{4-[(Morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

(cis/trans)-5-[4-{[3-hidróxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-{[(Pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2-Metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

(6S)-5-[4-(3-Hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[247] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[248] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[249] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e

(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-

1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[250] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e

5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[251] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é selecionado do grupo

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-

6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[252] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[253] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[254] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[255] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[256] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[257] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[258] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[259] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[260] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-

(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[261] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[262] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que o composto é

5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[263] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece os compostos como especificamente exemplificados na seção experimental ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[264] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[265] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[266] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[267] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$,
e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[268] R^4 é um átomo de hidrogênio;
[269] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil;
[270] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de C(O)NR^5R^6, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O)
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquilque é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[271] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[272] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[273] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[274] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno,
[275] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,
um grupo de C_2-C_6-alquenil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil no qual,
um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,
um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno,

um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6.

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8,

[276] R^4 é um átomo de hidrogênio,

[277] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil,

[278] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil, um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil, ou

[279] R^7 e R^8 juntos formam um anel com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente contendo um ou dois heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em –O-, -S- e-NR^9-, e que é opcionalmente substituído por um, dois ou três vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de oxo (=O) e um grupo de NR^5R^6, e se R^7 e R^8 juntos formarem um anel com 5, 6 ou 7 membros, o referido anel poderá opcionalmente conter um grupo em ponte selecionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-,-NR^9-CH_2-;

[280] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[281] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[282] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[283] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[284] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,

um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, $S(O)_2$ e -NR^9-, e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alcóxi;

um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e

um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O-, -S- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de alcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[285] R^4 é um átomo de hidrogênio;
[286] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil,;
[287] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[288] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[289] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[290] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[291] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[292] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, $S(O)_2$ e $-NR^9$-, e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O-, -S- e $-NR^9-$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de alcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[293] R^4 é um grupo de C_1-C_3-alquil;
[294] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil,;
[295] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que $R^7 = R^8 =$ hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são

independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[296] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[297] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[298] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[299] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno,
[300] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno
um grupo de C_2-C_4-alquenil,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,
um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno;

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8;

[301] R^4 é um átomo de hidrogênio,

[302] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-O-C_1-C_3-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-S-C_1-C_3-alquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil,

[303] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-O-C_1-C_3-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-S-C_1-C_3-alquil, um grupo de -C_1-C_3-alquileno-NR^5-C_1-C_3-alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil, ou R^7 e R^8 juntos formam um anel com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente contendo um ou dois heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em –O-, -S- e-NR^9-, e que é opcionalmente substituído por um, dois ou três vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de oxo (=O) e um grupo de NR^5R^6,

[304] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[305] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[306] R^1 é selecionado de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ e um átomo de flúor,

[307] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio

[308] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_4-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um grupo oxo (= O);

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6; e um grupo de NR^7R^8;

[309] R^4 é um átomo de hidrogênio,

[310] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; e

[311] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil; ou

[312] R^7 e R^8 juntos formam um anel com 4, 5 ou 6 membros opcionalmente contendo um átomo de oxigênio adicional, e que é opcionalmente substituído uma ou duas vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[313] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[314] R^1 é selecionado de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ e um átomo de flúor,

[315] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio

[316] R^3 é selecionado de

um átomo de halógeno,

um grupo de prop-1-en-1-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de piperidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de flúor e um grupo de metil

um grupo de morfolin-4-il que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,

um grupo de pirrolidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halógeno,

um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de azitidin-1-il,

um grupo de 3,6-di-hidro-1H-piran-4-il,

um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil,

um grupo de ciclopent-1en-1-il,

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de metil, um grupo de etil, um grupo de CF_3, CF_2H, um grupo de metóxi, um grupo de CF_3O, um grupo de NH_2 e um grupo de $NHCH_3$,

um grupo de 2H-pirrol-1-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de ciano e um grupo de metil,

um grupo de 1H-pirrazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é

independentemente selecionado de um metil, um grupo de etil ou um grupo de CF_3,
um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
1,2-oxazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,2-tiazol-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1,3-tiazol-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de piridin-3-il, um grupo de piridin-4-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de CF_3, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2,
um grupo de pirimidin-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-indol-6-il,
um grupo de 1H-indazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-benzimidazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de $NH(C_2H_5)$, um grupo de $NH(C_3H_7)$, um grupo de $NH(C_4H_9)$, um grupo de $NCH_3(C_4H_9)$, um grupo de $NH(C_5H_{11})$, um grupo de NH(ciclopentil), um grupo de NCH_3(ciclopentil);
[317] R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[318] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[319] R^1 é selecionado de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ e um átomo de flúor,
[320] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio
[321] R^3 é selecionado de
um grupo de prop-1-en-1-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de piperidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de flúor e um grupo de metil
um grupo de morfolin-4-il que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de pirrolidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halógeno,
um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de azitidin-1-il,
um grupo de 3,6-di-hidro-1H-piran-4-il,
um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil,
um grupo de ciclopent-1en-1-il,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de metil, um grupo de etil, um grupo de CF_3, CF_2H, um grupo de metóxi, um grupo de CF_3O, um grupo de NH_2 e um grupo de $NHCH_3$,
um grupo de 2H-pirrol-1-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de ciano e um grupo de metil,
um grupo de 1H-pirrazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um metil, um grupo de etil ou um grupo de CF_3,
um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
1,2-oxazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,2-tiazol-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,

um grupo de 1,3-tiazol-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de piridin-3-il, um grupo de piridin-4-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de CF_3, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2,
um grupo de pirimidin-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-indol-6-il,
um grupo de 1H-indazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-benzimidazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de $NH(C_2H_5)$, um grupo de $NH(C_3H_7)$, um grupo de $NH(C_4H_9)$, um grupo de $NCH_3(C_4H_9)$, um grupo de $NH(C_5H_{11})$, um grupo de NH(ciclopentil), um grupo de NCH_3(ciclopentil);
[322] R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[323] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[324] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[325] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[326] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi; e
um grupo de C(O)NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[327] R^4 é um átomo de hidrogênio;
[328] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil,;

[329] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que $R^7 = R^8 =$ hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[330] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; em que ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[331] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[332] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[333] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[334] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,

um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmentesubstituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alcóxi; e

um grupo de C(O)NR^5R^6

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e um grupo de NR^7R^8;

[335] R^4 é um grupo de C_1-C_3-alquil;

[336] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil,;

[337] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,

[338] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; em que ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[339] De acordo com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[340] R^1 é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;

[341] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno,

[342] R^3 é selecionado de um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_4-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um grupo oxo (= O);

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6; e um grupo de NR^7R^8;

[343] R^4 é um átomo de hidrogênio,

[344] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; e

[345] R^7/R^8 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de a C_3-C_5-cicloalquil e um grupo de C_1-C_6-alquil; ou

[346] R^7 e R^8 juntos formam um anel com 4, 5 ou 6 membros opcionalmente contendo um átomo de oxigênio adicional, e que é opcionalmente substituído uma ou duas vezes por um substituinte selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[347] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[348] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[349] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[350] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_4-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,

um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmentesubstituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[351] R^4 é um átomo de hidrogênio;
[352] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
[353] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e
[354] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[355] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[356] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
[357] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[358] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_4-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[359] R^4 é um grupo de C_1-C_3-alquil;
[360] R^5 /R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
[361] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 4 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e
[362] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[363] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[364] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor,
[365] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio
[366] R^3 é selecionado de
um átomo de halógeno,
um grupo de prop-1-en-1-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de piperidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de flúor e um grupo de metil
um grupo de morfolin-4-il que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de pirrolidin-1-il que é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halógeno,
um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de azitidin-1-il,
um grupo de 3,6-di-hidro-1H-piran-4-il,

um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil,
um grupo de ciclopent-1en-1-il,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de metil, um grupo de etil, um grupo de CF_3, CF_2H, um grupo de metóxi, um grupo de CF_3O, um grupo de NH_2 e um grupo de $NHCH_3$,
um grupo de 2H-pirrol-1-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de ciano e um grupo de metil,
um grupo de 1H-pirrazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um metil, um grupo de etil ou um grupo de CF_3,
um grupo de 1H-pirrazol-5-il, que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
1,2-oxazol-4-il, que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos de metilos,
um grupo de 1,2-tiazol-4-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1,3-tiazol-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de piridin-3-il, um grupo de piridin-4-il e um grupo de piridin 5-il, cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de metil, um grupo de CF_3, um grupo de metóxi e um grupo de NH_2,
um grupo de pirimidin-5-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-indol-6-il,

um grupo de 1H-indazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de 1H-benzimidazol-6-il que é opcionalmente substituído por um grupo de metil,
um grupo de $NH(C_2H_5)$, um grupo de $NH(C_3H_7)$, um grupo de $NH(C_4H_9)$, um grupo de $NCH_3(C_4H_9)$, um grupo de $NH(C_5H_{11})$, um grupo de NH(ciclopentil), um grupo de NCH_3(ciclopentil);
[367] R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[368] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[369] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
[370] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[371] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[372] R^4 é um átomo de hidrogênio;
[373] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
[374] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano e um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são

independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[375] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[376] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[377] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
[378] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[379] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[380] R^4 é um grupo de C_1-C_3-alquil;
[381] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
[382] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano e um grupo de hidróxi,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
[383] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[384] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[385] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
[386] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
[387] R^3 é selecionado de,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmentesubstituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
[388] R^4 é um átomo de hidrogênio;
[389] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
[390] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por umou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_5-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de -O- e -NR9- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o

referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e

[391] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[392] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[393] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;

[394] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

[395] R^3 é selecionado de,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmentesubstituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de hidróxi

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8;

[396] R^4 é um grupo de C_1-C_3-alquil;

[397] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

[398] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que $R^7 = R^8 =$ hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_5-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de -O- e -NR9- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e
[399] R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[400] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[401] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor;
[402] R^2 é um átomo de hidrogênio;
[403] R^3 é selecionado de
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8;

[404] R^4 é um átomo de hidrogênio;

[405] R^5/R^6 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil;

[406] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[407] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[408] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor;

[409] R^2 é um átomo de hidrogênio;

[410] R^3 é selecionado de

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8;

[411] R^4 é um grupo de C_1-C_3-alquil;

[412] R^5/R^6 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil;

[413] R^7/R^8 são independentemente selecionados

de um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[414] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[415] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor;

[416] R^2 é um átomo de hidrogênio;

[417] R^3 é selecionado de

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8;

[418] R^4 é um grupo de metil;

[419] R^5/R^6 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil;

[420] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[421] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[422] R^1 é selecionado de CF_3 e um átomo de flúor;

[423] R^2 é um átomo de hidrogênio;

[424] R^3 é selecionado de

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8;

[425] R^4 é um grupo de metil que têm a configuração S;

[426] R^5/R^6 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil;

[427] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[428] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[429] R^1 é um grupo de CF_3 um átomo de flúor um grupo de OCF_3 ou um grupo de CH_3,

[430] R^2 é um átomo de hidrogênio,

[431] R^3 é selecionado de

um grupo de C_1-C_4-alquil,

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os referidos substituintes selecionados de um átomo de halógeno,

um grupo de heterocicloalquil com 4-6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os referidos substituintes selecionados de um átomo de halógeno, um grupo de metil ou um grupo de hidróxi,

um grupo de heterocicloalquil com 5 membros que é parcialmente insaturado,

um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de NH_2, um grupo de metil, um átomo de cloro, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

um grupo de NR^7R^8,

[432] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_4-C_5-cicloalquil ou um grupo de C_1-C_4-alquil que é opcionalmente substituído por uma ou mais vezes por substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de heterocicloalquil ou um grupo de heteroaril e
[433] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.
[434] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que
[435] R^1 é um grupo de CF_3 um átomo de flúor um grupo de OCF_3 ou um grupo de CH_3,
[436] R^2 é um átomo de hidrogênio,
[437] R^3 é selecionado de
um grupo de C_1-C_4-alquil,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os referidos substituintes selecionados de um átomo de flúor ou um átomo de cloro,
um grupo de heterocicloalquil com 4-6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, os referidos substituintes selecionados de um átomo de flúor, um grupo de metil ou um grupo de hidróxi,
um grupo de heterocicloalquil com 5 membros que é parcialmente insaturado,
um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de NH_2, um grupo de metil, um átomo de cloro, um grupo de trifluorometil e um grupo de difluorometil,
um grupo de NR^7R^8,
[438] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_4-C_5-cicloalquilou um grupo de C_1-C_4-alquil que é opcionalmente substituído por uma ou mais vezes por substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de

um átomo de flúor, um grupo de hidróxi, um grupo de heterocicloalquil ou um grupo de heteroaril e

[439] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[440] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[441] R^1 é um grupo de CF_3 ou um grupo de CH_3,

[442] R^2 é um átomo de hidrogênio,

[443] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno, um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil ou um grupo de NR^7R^8,

[444] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

ou um grupo de C_1-C_4-alquil que é opcionalmente substituído por uma ou mais vezes por substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alcóxi e

[445] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[446] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[447] R^1 é um grupo de CF_3 ou um grupo de CH_3,

[448] R^2 é um átomo de hidrogênio,

[449] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de flúor ou um átomo de cloro, um grupo

de piridil ou um grupo de pirazolil que é opcionalmente substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 ou um grupo de NR^7R^8,

[450] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

ou um grupo de C_2-C_4-alquil que é opcionalmente substituído por uma ou mais vezes por substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de

um átomo de flúor, um grupo de hidróxi ou um grupo de metóxi e

[451] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[452] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[453] R^1 é um grupo de CF_3,

[454] R^2 é um átomo de hidrogênio

[455] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno ou um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

[456] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[457] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[458] R^1 é um grupo de CF_3,

[459] R^2 é um átomo de hidrogênio

[460] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno ou um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

[461] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[462] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[463] R^1 é um grupo de CF_3,

[464] R^2 é um átomo de hidrogênio

[465] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno ou um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

[466] R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[467] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[468] R^1 é um grupo de CF_3,

[469] R^2 é um átomo de hidrogênio

[470] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno ou um grupo de heteroaril que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

[471] R^4 é um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[472] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[473] R^1 é um grupo de CF_3,

[474] R^2 é um átomo de hidrogênio

[475] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno ou um grupo de heteroaril com 5 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

[476] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[477] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[478] R^1 é um grupo de CF_3,

[479] R^2 é um átomo de hidrogênio

[480] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno ou um grupo de heteroaril com 6 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

[481] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[482] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[483] R^1 é um grupo de CF_3,

[484] R^2 é um átomo de hidrogênio

[485] R^3 é selecionado de

um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um átomo de cloro,

um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

um grupo de piridina que é substituído por um grupo de NH_2 ou um grupo de $NHCH_3$.

[486] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[487] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[488] R^1 é um grupo de CF_3,

[489] R^2 é um átomo de hidrogênio

[490] R^3 é selecionado de

um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor,
um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e
um grupo de piridina que é substituído por um grupo de NH_2 ou um grupo de $NHCH_3$.

[491] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[492] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[493] R^1 é um grupo de CF_3,

[494] R^2 é um átomo de hidrogênio

[495] R^3 é selecionado de
um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um átomo de cloro,
um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e
um grupo de piridina que é substituído por um grupo de NH_2 ou um grupo de $NHCH_3$.

[496] R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[497] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[498] R^1 é um grupo de CF_3,

[499] R^2 é um átomo de hidrogênio

[500] R^3 é selecionado de
um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor;
um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e
um grupo de piridina que é substituído por um grupo de NH_2 ou um grupo de $NHCH_3$;

[501] R^4 é um átomo de hidrogênio; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[502] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[503] R^1 é um grupo de CF_3,

[504] R^2 é um átomo de hidrogênio

[505] R^3 é selecionado de

um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um átomo de cloro,

um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

um grupo de piridina que é substituído por um grupo de NH_2 ou um grupo de $NHCH_3$.

[506] R^4 é um grupo de metil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[507] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[508] R^1 é um grupo de CF_3,

[509] R^2 é um átomo de hidrogênio

[510] R^3 é selecionado de

um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor,

um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

um grupo de piridina que é substituído por um grupo de NH_2 ou um grupo de $NHCH_3$.

[511] R^4 é um grupo de metil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[512] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[513] R^1 é um grupo de CF_3,

[514] R^2 é um átomo de hidrogênio

[515] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um grupo de 1H-pirazol-4-il ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

[516] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[517] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[518] R^1 é um grupo de CF_3,

[519] R^2 é um átomo de hidrogênio

[520] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um grupo de 1H-pirazol-4-il ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

[521] R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[522] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[523] R^1 é um grupo de CF_3,

[524] R^2 é um átomo de hidrogênio

[525] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um grupo de 1H-pirazol-4-il ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e

[526] R^4 é um grupo de metil, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[527] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[528] R^1 é um grupo de CF_3,

[529] R^2 é um átomo de hidrogênio

[530] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um grupo de 1H-pirazol-4-il que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que é substituído por um grupo de CF_3 e

[531] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[532] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[533] R^1 é um grupo de CF_3,

[534] R^2 é um átomo de hidrogênio

[535] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um grupo de 1H-pirazol-4-il que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que é substituído por um grupo de CF_3 e

[536] R^4 é um átomo de hidrogênio ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

[537] De acordo ainda com outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I): em que

[538] R^1 é um grupo de CF_3,

[539] R^2 é um átomo de hidrogênio

[540] R^3 é selecionado de um grupo de fenil que é substituído por um átomo de flúor ou um grupo de 1H-pirazol-4-il que é substituído por um grupo de CHF_2 ou um grupo de 1H-pirazol-1-il que é substituído por um grupo de CF_3 e

[541] R^4 é um grupo de metil ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

Outras representações da presente invenção:

[542] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[543] R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil ou um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[544] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[545] R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil ou um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[546] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[547] R^1 é um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de metil, um grupo de trifluorometil ou um grupo de trifluorometóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[548] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[549] R^1 é um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[550] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[551] R^1 é um átomo de halógeno e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[552] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[553] R^1 e um grupo de C_1-C_3-haloalquil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[554] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[555] R^1 é um grupo de CHF_2 ou um grupo de CF_3 e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[556] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[557] R^1 é um átomo de flúor ou um grupo de trifluorometil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[558] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[559] R^1 é um átomo de flúor e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[560] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[561] R^1 é um grupo de trifluorometil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[562] Em outras representações do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, se R^1 e R^2 forem cada um independentemente um átomo de halógeno (por ex., F e/ou Cl) e R^4 for metil, R^3 não será morfolinil.

[563] Em outras representações do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, se R^1 e R^2 forem cada um independentemente um átomo de halógeno (por ex., F e/ou Cl) ou um grupo de C_1-C_3-haloalquil e R^4 for metil, R^3 não será morfolinil.

[564] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[565] R^2 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halógeno e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[566] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[567] R^1 é um átomo de flúor ou um grupo de trifluorometil e R^2 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[568] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[569] R^1 é um grupo de trifluorometil e R^2 é um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[570] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[571] R^1 é um átomo de flúor e R^2 é um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[572] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[573] R^2 é um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[574] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[575] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$,
e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[576] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[577] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9$-,
e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, -O-CH_2-, $-CH_2$-O-, $-NR^9-CH_2$- e $-CH_2-NR^9$-;
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridinil; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[578] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[579] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente

selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$,
e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno,

um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-2-il, um grupo de piridin-3-il e um grupo de piridin-4-il; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[580] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[581] Se qualquer R^3 for um constituinte de heterocicloalquil, o constituinte citado é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de flúor;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6 e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[582] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[583] Se qualquer R^3 for um constituinte de heterocicloalquil, o referido constituinte é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de flúor;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[584] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[585] Se qualquer R^3 for um constituinte de heterocicloalquil, o referido constituinte é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de flúor;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi; e
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[586] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[587] Se qualquer R^3 for um constituinte de heterocicloalquil, o referido constituinte é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de flúor;

um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[588] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[589] Se qualquer R^3 for um constituinte de heterocicloalquil, o constituinte citado é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de flúor;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[590] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[591] Se qualquer R^3 for um constituinte de heterocicloalquil, o referido constituinte é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de flúor;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[592] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[593] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, $S(O)_2$ e $-NR^9$-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O-, -S- e $-NR^9$-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de a C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de

halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[594] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[595] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi; e
um grupo de $C(O)NR^5R^6$
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e $-NR^9-$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um

substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[596] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[597] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi; e
um grupo de $C(O)NR^5R^6$
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e $-NR^9-$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[598] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[599] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é

parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[600] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[601] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[602] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[603] R^3 é selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e
um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[604] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[605] R^3 é selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e

um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[606] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[607] R^3 é selecionado de,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de hidróxi

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[608] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[609] R^3 é selecionado de,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de hidróxi

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[610] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[611] R^3 é selecionado de,

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de hidróxi
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de fenil que é substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[612] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[613] R^3 é selecionado de
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;
e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[614] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[615] R^3 é selecionado de
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[616] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[617] R^3 é selecionado de

um grupo de metil, um grupo de propan-2-il, um grupo de 2-metilpropil, um grupo de 2-hidróxipropan-2-il, um grupo de 3,3-dimetilbutil, um grupo de 3-metóxipropil,

um grupo de $-CH_2-$(morfolin-4-il),

um grupo de prop-1-en-2-il, um grupo de 2-metilprop-1-en-1-il, um grupo de 3,3-dimetilbut-1-en-1-il, um grupo de 3-metóxiprop-1-en-1-il,

um grupo de 4-hidróxiciclohexil,

um grupo de ciclopent-1-en-1-il, um grupo de ciclohex-1-en-1-il, um grupo de biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il

um grupo de oxan-3-il, um grupo de 3,3-difluoroazetidin-1-il, azetidin-3-carboxamida, um grupo de 2-hidróxiazetidin-1-il, um grupo de 3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il, um grupo de 2-(hidróximetil)azetidin-1-il, um grupo de 3-ciano-3-metilazetidin-1-il, um grupo de 2,4-dimetilazetidin-1-il, um grupo de -2lambda⁶-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona, um grupo de 3-hidróxipirrolidin-1-il, um grupo de 3,3-difluoropirrolidin-1-il, um grupo de 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il, um grupo de 1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il, um grupo de 4-fluoropiperidin-1-il, um grupo de 4,4-fluoropiperidin-1-il, um grupo de 4-ciano-piperidin-1-il, um grupo de 4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il, um grupo de 4-etil-4-hidróxipiperidin-1-il, um grupo de 4-hidróxipiperidin-1-il, um grupo de 3-hidróxipiperidin-1-il, um grupo de 3-aminocarbonilipiperidin-1-il, um grupo de morfolin-4-il, um grupo de 2-metilmorfolin-4-il, um grupo de 2,6-dimetilmorfolin-4-il, um grupo de 4-metilpiperazin-1-il,

um grupo de 2,5-di-hidrofuran-3-il, um grupo de 5,6-di-hidro-2H-piran-3-il, um grupo de 3,6-di-hidro-2H-piran-4-il, um grupo de 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il, um grupo de 1-metil-1,2,3,6-

tetra-hidropiridin-4-il, um grupo de 6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il,
um grupo de fenil, um grupo de 2-metilfenil, um grupo de 2-etilfenil, um grupo de 2-fluorofenil, um grupo de 2-aminofenil, um grupo de 2-hidróxifenil, um grupo de 2-metóxifenil, um grupo de 2,4-dimetilfenil, um grupo de 2-fluoro-4-metilfenil, um grupo de 2-fluoro-4-aminofenil, um grupo de 4-ciano-2-metilfenil, um grupo de 2-cloro-4-fluorofenil, um grupo de 2,3-difluorofenil, um grupo de 2-fluoro-3-aminofenil, um grupo de 2,5-difluorofenil, um grupo de 2,6-difluorofenil, um grupo de 4-fluoro-6-metilfenil, um grupo de (2-difluorometil)fenil, um grupo de 2-cianofenil, um grupo de 2,4-difluorofenil, um grupo de 3-metilfenil, um grupo de 3-aminofenil, um grupo de 3-fluorofenil, um grupo de 3-hidróxifenil, um grupo de 3,4-difluorofenil, um grupo de 3-amino-4-metilfenil, um grupo de 3-amino-4-clorofenil, um grupo de 3-amino-4-fluorofenil, um grupo de 3-fluoro-4-metilfenil, um grupo de 4-amino-3-fluorofenil, um grupo de 4-fluoro-3-metilfenil, um grupo de 4-fluoro-3-hidróxifenil, um grupo de 3-hidróxi-4-metilfenil, um grupo de 4-metilfenil, um grupo de 4-fluorofenil, um grupo de 4-clorofenil, um grupo de 4-(difluorometil)fenil, um grupo de 4-(trifluorometil)fenil, um grupo de 4-cianofenil, um grupo de 4-aminofenil, um grupo de 4-(metilamino)fenil, um grupo de 4-hidróxifenil, um grupo de 4-metóxifenil, um grupo de 3,5-difluorofenil, um grupo de 2,4,5-trifluorofenil, um grupo de 2,3,4-trifluorofenil, um grupo de 3,4,5-trifluorofenil, um grupo de 3-amino-4,6-difluorofenil,
um grupo de 1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-etil-a 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il, um grupo de 1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-1H-pirazol-5-il, um grupo de 3-metil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 1-metil-5-ciano-

1H-pirrol-2-il, um grupo de 1-etil-1H-imidazol-4-il, um grupo de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il, um grupo de 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il, um grupo de 1,2-tiazol-4-il, um grupo de 2-metil-1,3-tiazol-5-il, um grupo de 5-(trifluorometil)tiofen-2-il, um grupo de 5-ciano-4-metil-tiofen-2-il, um grupo de 5-(trifluorometil)tiofen-3-il,
um grupo de piridin-2-il, um grupo de 5-metil-piridin-2-il, um grupo de 5-cloro-piridin-2-il, um grupo de 5-fluoro-piridin-2-il, um grupo de piridin-3-il, um grupo de 4-metilpiridin-3-il, um grupo de 2-metilpiridin-3-il, um grupo de 6-fluoropiridin-3-il, um grupo de 6-metilpiridin-3-il, um grupo de 6-(trifluorometil)piridin-3-il, um grupo de 6-aminopiridin-3-il, um grupo de 6-metóxipiridin-3-il, um grupo de 5-fluoro-6-metilpiridin-3-il, um grupo de 2-metóxi-6-metilpiridin-3-il, um grupo de piridin-4-il, um grupo de 2-metilpiridin-4-il, um grupo de 2-metóxipiridin-4-il, um grupo de 2-aminopiridin-4-il, um grupo de 3-metilpiridin-4-il, um grupo de pirimidin-5-il, um grupo de 2-metilpirimidin-5-il,
um grupo de 1-benzotiofen-2-il, um grupo de imidazo[1,2-a]piridin-6-il, um grupo de 1-metil-1H-benzimidazol-6-il, um grupo de 1-metil-1H-indazol-6-il, um grupo de 1H-indazol-6-il, um grupo de 1H-indol-6-il, um grupo de 1H-indol-5-il,
um grupo de metilamino, um grupo de etilamino, um grupo de (propan-2-il)amino, um grupo de propilamino, um grupo de butilamino, um grupo de tert-butilamino, um grupo de pentilamino, um grupo de etil(metil)amino, um grupo de (butil)metilamino, um grupo de aminocarbonilmetil, um grupo de (2-aminoetil)amino, um grupo de (2-metilpropil)amino, um grupo de (3-metilbutil)amino, um grupo de (2-metóxietil)amino, um grupo de (2-etóxietil)amino, um grupo de (3-metóxipropil)amino, um grupo de (3-cianopropil)amino, um grupo de (2-hidróxipropil)amino, um grupo de (2-hidróxi-2-metilpropil)amino, um grupo de (2-metóxipropil)amino, um grupo de (2-etóxipropil)amino, um grupo de (3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil)amino, um grupo de (2-metóxi-2-metilpropil)amino, um grupo de (2-metóxibutil)amino, um grupo de (3-

hidróxibutil)amino, um grupo de (1-hidróxibutan-2-il)amino, um grupo de (4-hidróxibutan-2-il)amino, um grupo de (1-hidróxipentan-2-il)amino, um grupo de (3-hidróxi-3-metilbutil)amino, um grupo de (2-hidróxi-3-metóxipropil)amino, um grupo de (ciclopropilmetil)amino, um grupo de (1-ciclopropiletil)amino, um grupo de ((1-hidróxiciclobutil)metil)amino, um grupo de (1-hidróxi-4-metilpentan-2-il)amino, um grupo de (1,3-di-hidróxibutan-2-il)amino, um grupo de (2,2-dimetilciclopropil)metil]amino, um grupo de (diciclopropilmetil)amino, um grupo de (3-hidróxiciclobutil)amino, um grupo de [1-(hidróximetil)ciclobutil]metil, um grupo de ciclopentilamino, um grupo de (2-hidróxiciclopentil)amino, um grupo de (ciclopentil)(metil)amino, um grupo de (4-hidróxiciclohexil)amino, um grupo de biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino, um grupo de [(3-metiloxetan-3-il)metil]amino, um grupo de (oxetan-3-il)amino, um grupo de (oxolan-3-il)metil)amino, um grupo de (tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino, um grupo de (oxan-4-il)amino, um grupo de ((oxan-4-il)metil)amino, um grupo de ((4-metiloxan-4-il)metil)amino, um grupo de (3-metiloxetan-3-il)metil]amino, um grupo de [(5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino, um grupo de [(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino, um grupo de [(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino, um grupo de [2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino, um grupo de [2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino, um grupo de (3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino, um grupo de [(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino, um grupo de [(1H-pirazol-3-il)metil]amino, um grupo de [(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino, um grupo de [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino, um grupo de [(pirazin-2-il)metil]amino, um grupo de [(piridin-3-il)metil]amino, um grupo de [(pirimidin-5-il)metil]amino, um grupo de [(pirimidin-2-il)metil]amino, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[618] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que o grupo de aril R^3 é um grupo de

fenil, que é opcionalmente substituído por um ou dois átomos de flúor, um átomo de cloro ou um grupo de trifluorometil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[619] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que o grupo de aril R^3 é um grupo de fenil, que é substituído por um átomo de flúor e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[620] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[621] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

um grupo de heteroaril monocíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;

ou um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[622] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
um grupo de heteroaril monocíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[623] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
um grupo de heterocicloalquil substituído, como um grupo de 4,4-difluoropiperidin-1-il,
um grupo de heterocicloalquil que é parcialmente insaturado, como um grupo de 2,5-di-hidrofuran-3-il,
um grupo de fenil substituído, como um grupo de 4-fluorofenil, um grupo de 3,4-difluorofenil, um grupo de 4-clorofenil,
um grupo de heteroaril substituído, como um grupo de 1,2-tiazol-4-il, um grupo de 2-metil-1,3-tiazol-5-il, um grupo de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il, um grupo de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il, um grupo de 5-cloropiridin-2-il, um grupo de 2-aminopiridin-4-il, um grupo de (morfolin-4-il)metil, um grupo de 2-hidróxi-2-metilpropil, um grupo de 2-metilpropil, um grupo de pirazin-2-il)metil, um grupo de 3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il,
e
um grupo de NR^7R^8, como um grupo de 4-(propilamino), um grupo de 4-(ciclopentilamino; um grupo de [3-hidróxiciclobutil]amino, um grupo de [3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil]amino, um grupo de 2-metóxietil)amino, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[624] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil

com 3 a 7 membros e estereoisômeros tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[625] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em R^3 é um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[626] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, C5:150,201,C7:154(em ponte), que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heterocicloalquil com 3-9 membros, compreendendo um,72,234,239, dois 207 ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-,-S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$

e o referido grupo de heterocicloalquil pode opcionalmente ainda conter um grupo em ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, 18,239,243,275, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de C_1-C_3-hidróxi-alcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e grupo de NR^5R^6; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[627] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heterocicloalquil com 5 a 9 membros que compreende um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O, -S- e $-NR^9$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno,
um grupo de hidróxi,
um grupo de ciano,
um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi, e
um grupo de NR^5R^6, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação

derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heteroaril mono ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno,
um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de ciano,
um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de hidróxi, e
um grupo de NR^5R^6; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[628] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heterocicloalquil com 5 a 9 membros que compreende um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O, -S- e $-NR^9$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno,
um grupo de hidróxi,
um grupo de ciano,
um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi, e

um grupo de NR^5R^6, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heteroaril mono ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno,

um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de ciano,

um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de hidróxi, e

um grupo de NR^5R^6; em que o grupo de heterocicloalquil é um anel de 6 membros, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[629] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heterocicloalquil com 5 a 9 membros que compreende um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O, -S- e $-NR^9$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno,

um grupo de hidróxi,

um grupo de ciano,

um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi, e
um grupo de NR^5R^6, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos. Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de heteroaril mono ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno,
um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de ciano,
um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de hidróxi, e
um grupo de NR^5R^6; em que o grupo de heterocicloalquil é um anel de 5 membros, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[630] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[631] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de NR^7R^8; e R^7/R^8são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[632] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que R^3 é um grupo de NR^7R^8; e

[633] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[634] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[635] R^3 é um átomo de halógeno,
um grupo de C_2-C_6-alquenil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,
um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,
um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8.

[636] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[637] R^3 é um grupo de C_2-C_6-alquenil,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,

um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,

um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8.

[638] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[639] R^3 é um átomo de halógeno,
um grupo de C_2-C_6-alquenil,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquil que é opcionalmente e parcialmente insaturado,
um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de ciano e um grupo de NR^5R^6; e
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;
ou um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[640] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[641] R^3 é

um grupo de C_2-C_6-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquil que é opcionalmente e parcialmente insaturado,

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de ciano e um grupo de NR^5R^6; e

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

ou um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[642] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[643] R^3 é um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_6-alquenil,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil no qual,

um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,

um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo fenil que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[644] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[645] R^3 é um grupo de C_2-C_6-alquenil,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil no qual,

um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,

um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo fenil que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[646] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[647] R^3 é um átomo de halógeno,
um grupo de C_2-C_6-alquenil,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,
um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um

grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de ciano e um grupo de NR^5R^6; e
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;
ou um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[648] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[649] R^3 é um grupo de C_2-C_6-alquenil,
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil,
um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de ciano e um grupo de NR^5R^6; e
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
ou um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[650] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada t, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[651] R^3 é um átomo de halógeno,

um grupo de C_2-C_6-alquenil,

ou um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[652] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[653] R^3 é um grupo de C_2-C_6-alquenil,

ou um grupo de NR^7R^8, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[654] Ainda em outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção abrange os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[655] R^3 é um grupo de C_3-C_6-cicloalquil

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil no qual,

um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,

um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,

um grupo fenil que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada

substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de metil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de metóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[656] Ainda em outra representação do primeiro aspecto, a presente invenção abrange os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[657] R^3 é um grupo de C_5-C_6-cicloalquil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, (ciclopentenil)

um grupo de C_3-C_6-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de C_5-C_6-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[658] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[659] R^3 é

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil,um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6.

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo

de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[660] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[661] R^3 é

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno,

um grupo de heteroaril monocíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e

um grupo de NR^7R^8; em que

[662] R^7, R^8 são independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_2-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de um grupo de hidróxi, um grupo de trifluorometil ou um grupo de metóxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[663] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[664] R^3 é

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno,

um grupo de heteroaril monocíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de amino e um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

um grupo de NR^7R^8; em que

[665] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de trifluorometil ou um grupo de metóxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[666] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[667] R^3 é

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um átomo de halógeno,

um grupo de heteroaril monocíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de amino e um grupo de C_1-C_3-haloalquil e

um grupo de NR^7R^8; em que

[668] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é um grupo de C_2-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de trifluorometil ou um grupo de metóxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[669] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[670] R^3 é

um grupo de NR^7R^8; em que

[671] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é um grupo de C_2-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de trifluorometil ou um grupo de metóxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[672] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[673] R^3 é

um grupo de heteroaril monocíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de amino e um grupo de C_1-C_3-haloalquil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[674] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[675] R^3 é selecionado de

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,

um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado do grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;

e um grupo de NR^7R^8; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[676] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[677] R^3 é selecionado de

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de flúor ou átomo de cloro e um grupo de CHF_2 e um grupo de CF_3,

um grupo de 1H-pirazol-4-il, um grupo de 1H-pirazol-1-il um grupo de piridin-4-il que são opcionalmente substituídos por um substituinte que é selecionado de um grupo de CHF_2, um grupo de CF_3 e um grupo de NH_2;

um grupo de -NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3), um grupo de –NH-$(CH_2)_2$-O-CH_3, um grupo de -NH-CH_2-CH(OH)CF_3; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[678] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[679] R^3 é selecionado de

um grupo de fenil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de flúor ou átomo de cloro e um grupo de CF_3,

um grupo de 1H-pirazol-4-il, um grupo de 1H-pirazol-1-il um grupo de piridin-4-il que são opcionalmente substituídos por um substituinte que é selecionado de um grupo de CF_3 e um grupo de NH_2;

um grupo de $-NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3)$, um grupo de $-NH-(CH_2)_2-O-CH_3$, um grupo de $-NH-CH_2-CH(OH)CF_3$; e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[680] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[681] R^4 é um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[682] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[683] R^4 e um grupo de C_1-C_3-alquil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[684] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[685] R^4 é um grupo de metil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[686] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[687] R^4 e um grupo de C_1-C_3-alquil tendo configuração S e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[688] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[689] R^4 é um grupo de metil tendo configuração S e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[690] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[691] R^5/R^6 é independentemente selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[692] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[693] R^5/R^6 são independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[694] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[695] R^5/R^6 são um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[696] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[697] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[698] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[699] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[700] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[701] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[702] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[703] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e $-NR^9-$, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de

C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[704] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[705] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[706] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[707] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[708] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[709] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[710] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[711] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente

selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[712] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[713] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano e um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e estereoisômeros,

tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[714] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[715] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de cianoe um grupo de hidróxi,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[716] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[717] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_5-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de -O- e -NR9- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.
[718] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:
[719] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_5-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de -O- e -NR9- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[720] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[721] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[722] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[723] R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de
um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[724] Ainda em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[725] R^7 é um átomo de hidrogênio e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[726] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[727] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

e um grupo de C_1-C_6-alquil estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[728] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[729] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

e um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído uma ou duas vezes por um substituinte independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de trifluorometil e um grupo de metóxi e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[730] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que:

[731] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

e um grupo de C_1-C_4-alquil que é opcionalmente substituído uma ou duas vezes por um substituinte independentemente selecionado de um grupo de hidróxi e um grupo de trifluorometil e estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais e misturas dos mesmos.

[732] Em outra representação do primeiro aspecto ou qualquer representação derivada, a presente invenção fornece os compostos da fórmula (I), supra, em que: R^9 é uma ligação pela qual a referida ligação constitui a conexão do átomo de nitrogênio ao qual R^9 está ligado ao restante da molécula.

[733] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica contendo um ou mais portadores ou excipientes aceitáveis farmaceuticamente e um composto da fórmula (I) ou estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais ou misturas dos mesmos.

[734] Ainda em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica contendo um ou mais portadores ou excipientes aceitáveis farmaceuticamente e um composto da fórmula (I) um sal aceitável farmaceuticamente ou seu pró-fármaco.

[735] "Referência" no contexto desta invenção significa meio de uma expressão média em um painel representativo de células de tumor ou linhagens celulares de tumor.

[736] Em várias representações de qualquer aspecto delineado aqui, o câncer é responsivo a um modulador de complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12.

[737] Em várias representações, o paciente foi diagnosticado com um câncer responsivo a um modulador de complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12.

[738] Em várias modalidades de qualquer aspecto aqui delineado, o câncer é cerebral (especialmente glioma, mais especificamente glioblastoma, astrocitoma), câncer de mama (especialmente carcinoma ductal e adenocarcinoma), câncer cervical, LMA (especialmente eritroleucemia), câncer de pulmão (especialmente adenocarcinoma de NSCLC e SCLC), câncer de pele (especialmente melanoma), câncer de esôfago (principalmente carcinoma espinocelular), câncer de ovário (especialmente teratocarcinoma, adenocarcinoma), câncer de pâncreas e câncer de próstata.

[739] Em várias representações de qualquer aspecto delineado aqui, o câncer é o cerebral, câncer de mama, câncer cervical, LMA, câncer de pulmão, câncer de pele, câncer de esôfago, câncer do ovário, câncer do pâncreas e câncer de próstata.

[740] Em várias representações, o câncer é um melanoma, câncer do endométrio, câncer de pulmão, câncer hematopoiético/linfoide, câncer de ovário, câncer cervical, sarcoma do tecido mole, leiomiosarcoma, câncer do trato urinário, câncer do pâncreas,

câncer de tiroide, câncer do rim, glioblastoma ou câncer de mama.

[741] Em várias representações, o câncer é um câncer de pele, especialmente melanoma, adenocarcinoma de pulmão ou um câncer cervical.

[742] Em várias representações de qualquer aspecto delineado aqui, o modulador de complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12 é administrado por via oral.

[743] Em várias representações de qualquer aspecto delineado aqui, o modulador de complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12 é administrado por injeção intravenosa.

[744] A invenção fornece métodos para o tratamento de pacientes que têm câncer identificado como responsivo ao tratamento com um modulador de complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12 de fórmula (I) detectando a coexpressão de PDE3A e/ou PDE3B e polinucleotídeos ou polipeptídeos de Schlafen 12 (SLFN12) e/ou a falta de redução na expressão de polinucleotídeos ou polipeptídeos de CREB3L1 no câncer.

[745] As composições e os artigos definidos pela invenção foram isolados ou fabricados em conforme os exemplos fornecidos abaixo. Outros recursos e vantagens da invenção ficarão aparentes com base na descrição detalhada e nas reivindicações.

[746] Em outra representação específica do primeiro aspecto, a presente invenção fornece combinações de duas ou mais das representações acima mencionadas sob o título "outras representações do primeiro aspecto da presente invenção".

[747] A presente invenção fornece qualquer subcombinação em uma representação ou aspecto da presente invenção dos compostos da fórmula geral (I), supra.

[748] A presente invenção fornece qualquer subcombinação em uma representação ou aspecto da presente invenção dos compostos intermediários da fórmula geral (I).

[749] A presente invenção fornece os compostos da fórmula geral (I) que são divulgados na Seção de Exemplos deste texto, infra.

Kits

[750] A invenção fornece kits que compreendem um composto da fórmula (I) e/ou meio de caracterizar a responsividade ou resistência de um paciente ao modulador de complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12, especialmente ao tratamento com compostos da fórmula (I).

[751] Também são fornecidos aqui kits que podem incluir o composto da fórmula (I) na forma de uma composição terapêutica que contém uma quantidade efetiva do referido composto em, por ex., uma forma de dosagem unitária.

[752] Em algumas modalidades, o kit compreende um recipiente estéril que inclui uma composição terapêutica ou de diagnóstico; esses recipientes podem ser caixas, ampolas, garrafas, frascos, tubos, bolsas, cartuchos, embalagens blister ou outras formas de recipientes adequadas conhecidas na técnica. Esses recipientes podem ser feitos de plástico, vidro, papel laminado, folha metálica ou outros materiais adequados para reter os medicamentos.

[753] Em uma representação, se desejado, o kit compreende ainda instruções para medir PDE3A e/ou PDE3B e SLFN12 e/ou instruções para administrar o modulador do complexo PDE3A e/ou PDE3B-SLFN12 a um paciente com uma enfermidade, por exemplo, uma enfermidade selecionada como responsiva ao tratamento com modulador do complexo PDE3A- e/ou PDE3B-SLFN12.

[754] Em representações particulares, as instruções incluem pelo menos um dos seguintes: descrição do agente terapêutico; esquema de dosagem e administração para tratamento ou prevenção de enfermidade ou sintomas da mesma; precauções; avisos; indicações; contra-indicações; sobre informações de dosagem; reações adversas; farmacologia animal; estudos clínicos; e/ou referências. As instruções podem ser impressas diretamente no recipiente (quando presente), ou como uma etiqueta aplicada ao recipiente, ou como uma folha, panfleto, cartão ou pasta separada, fornecida no ou com o recipiente.

[755] A prática da presente invenção emprega, exceto se indicado em contrário, técnicas convencionais de biologia molecular (incluindo técnicas recombinantes), microbiologia, biologia celular, bioquímica e imunologia, as quais estão bem ao alcance do especialista. Essas técnicas são explicadas completamente na literatura, como, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991). Estas técnicas são aplicáveis à produção dos polinucleotídeos e polipeptídeos da invenção e, como tal, podem ser considerados na fabricação e na prática da invenção. Técnicas particularmente úteis para modalidades particulares serão discutidas nas seções a seguir.

[756] Os exemplos a seguir são apresentados de modo a fornecer aos especialistas na técnica uma divulgação e descrição completas de como fazer e usar os métodos de ensaio, triagem e terapêuticos da invenção e não se destinam a limitar o escopo da invenção.

Síntese geral dos compostos da fórmula (I)

[757] De acordo com a invenção, os compostos da fórmula geral (I) podem ser preparados de acordo com os seguintes esquemas 1 a 9. Os esquemas e os procedimentos descritos abaixo ilustram as vias sintéticas para os compostos da fórmula geral (I) da invenção e não devem ser limitadores. É óbvio para o especialista na técnica que a ordem das transformações, conforme exemplificado nos esquemas 1 a 9, pode ser modificada de várias maneiras. A ordem das transformações exemplificadas nesses esquemas não deve ser, portanto, limitadora. Além disso, a interconversão de qualquer um dos substituintes R^1, R^2, R^3 ou R^4, pode ser alcançada antes e/ou depois das transformações exemplificadas. Essas modificações podem ser como a introdução

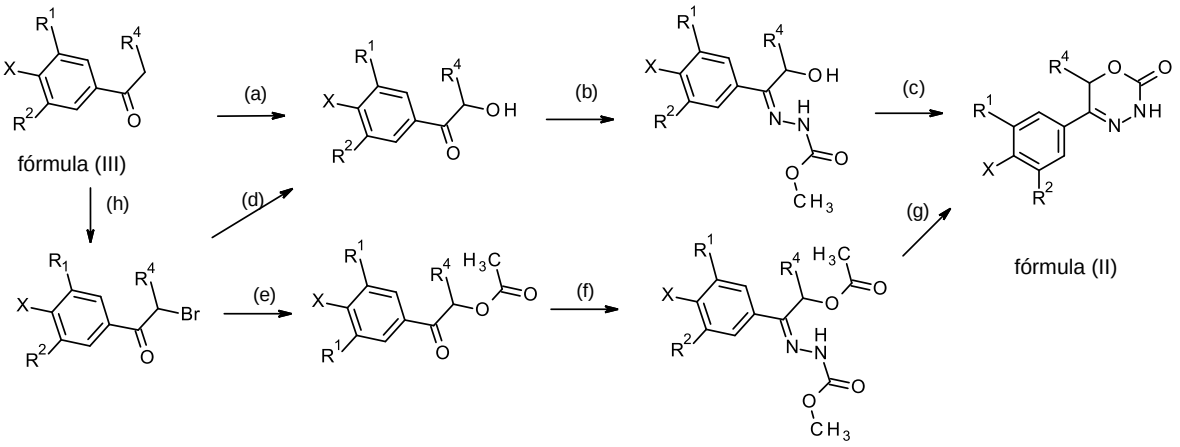
de grupos de proteção, clivagem de grupos de proteção, redução ou oxidação de grupos funcionais, halogenação, metalação, substituição ou outras reações conhecidas por um especialista na arte. Essas transformações incluem aquelas que introduzem uma funcionalidade que permite a interconversão de substituintes. Os grupos de proteção apropriados e sua introdução e clivagem são bem conhecidos por um especialista na arte (consulte, por exemplo, T.W. Greene e P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edição, Wiley 1999). Exemplos específicos são descritos nos parágrafos subsequentes.

[758] Sete vias para a preparação de compostos da fórmula geral (I) estão descritas no Esquema 1 a 9.

Via de síntese

[759] Via 1: Síntese de compostos da fórmula (I) por reação catalisada de metal de transição, como acoplamentos de Suzuki, acoplamentos de Negishi, acoplamentos de Kumada, acoplamentos de Stille, acoplamentos de Buchwald-Hartwig, preferencialmente acoplamentos de Suzuki ou por substituição aromática nucleofílica

Parte I: Síntese de compostos de intermediário da fórmula (II)



Esquema 1

[760] Esquema 1: Via para a preparação de compostos de intermediários da fórmula (II) em que R^1, R^2 e R^4 têm o significado conforme definido supra; o significado de X é como definido abaixo no contexto do Esquema 2 e nos parágrafos (i), (j), (k) para os compostos da fórmula (II).

(a) Hidróxi(tosilóxi)iodo)benzeno, DMSO, água, RT, 18 h; ou iodo, DMSO, 60 °C, 18h. Para a preparação do material inicial para as etapas (a) e (h), ver, por ex., o Esquema 3.

(b) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (aq), MeOH, RT, 5h;

(c) carbonato de potássio, acetonitrila, 60 °C, 18h ou NaOEt/EtOH, 0 °C, 10 min ou NaH, EtOH, 0 °C 10 min;

(d) formato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, CH_3CN, água, 65°C, 24h;

(e) acetato de potássio, iodeto de potássio, 18h, RT;

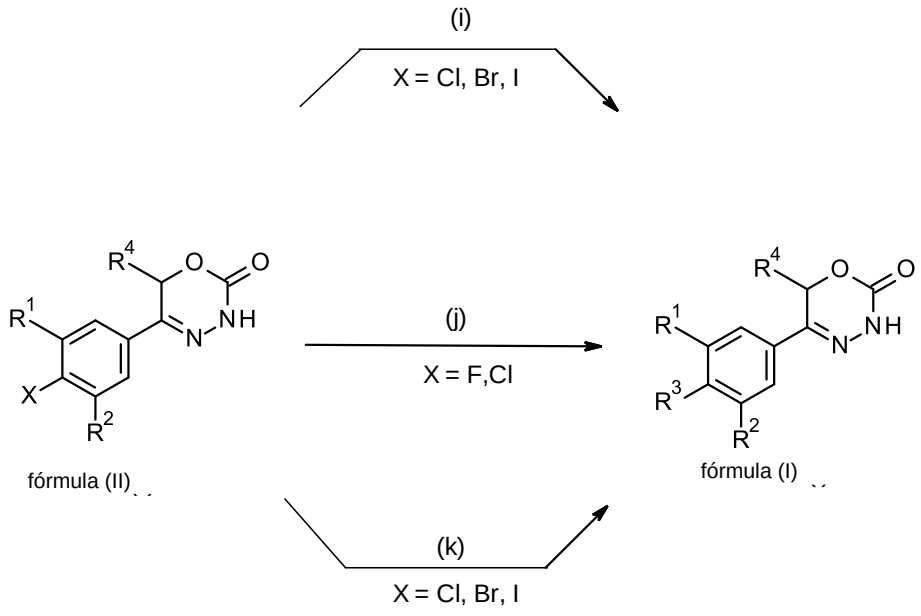
(f) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (aq), MeOH, RT, 5-18h;

(g) carbonato de potássio, CH_3CN, 60 °C, 18h ou NaOEt/EtOH, 0 °C 10 min ou NaH, EtOH, 0 °C 10 min;

(h) ácido acético, bromo, brometo de hidrogênio, 18h, RT; para a preparação do material inicial para as etapas (a) e (h), ver, por ex., o Esquema 3.

[761] Os compostos da fórmula (II) contendo centros quirais podem ser opcionalmente separados por métodos conhecidos pelo especialista na técnica, como, por exemplo, cromatografia quiral, para obter enantiômeros individuais ou diastereômeros.

Parte II: Conversão de compostos intermediários da fórmula (II) em compostos da fórmula geral (I):



(j), (k): R^3 = NR^7R^8, opc. subst. heterocicloalquil vinculado a N, heterocicloalquil ou heteroaril parcialmente insaturado

(i): R^3 = alquil, alquenil, cicloalquenil, heterocicloalquil opcionalmente substituídos, heterocicloalquil, aril, heteroaril parcialmente insaturados

Esquema 2

[762] Esquema 2: A via de preparação dos compostos da fórmula (I) por meio da fórmula (II) em que R^1, R^2 e R^4 têm os significados como definidos supra, em que R^3 na fórmula geral (I) é opcionalmente substituído por alquil, alquenil, cicloalquenil, heterocicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril parcialmente insaturados, como definido em mais detalhes abaixo no parágrafo (i); ou R^3 é NR^7R^8 ou heterocicloalquil vinculado a N opcionalmente substituído, conforme definido em mais detalhes abaixo nos parágrafos (j) e (k), respectivamente; e em que os termos "heterocicloalquil vinculado a N", "heterocicloalquil parcialmente insaturado, vinculado a N" e "heteroaril vinculado a N" referem-se a heterocicloalquil com 3 a 9 membros, um heterocicloalquil parcialmente insaturados com 3 a 9 membros ou um grupo de heteroaril, conforme definido para R^3 supra, que é ligado ao restante da molécula por meio de um átomo de nitrogênio constitui um átomo de anel do heterocicloalquil referido, heterocicloalquil parcialmente insaturado ou grupo de heteroaril.

(i) Via 1 por meio de acoplamento de Suzuki com compostos de organoboro

[763] Os compostos da fórmula geral (I), em que R^3 é R^x conforme definido abaixo pelas fórmulas (IIIa), (IIIb) e (IIIc), podem ser obtidos pela reação dos compostos intermediários da fórmula (II), em que

[764] X é Cl, Br, I, (como refletido no esquema 2) ou um grupo selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

[765] R^1 ou R^2 é como definido supra, mas é diferente de Cl, Br, I e

[766] R^4 é conforme definido supra, com ácidos borônicos $R^xB(OH)_2$ (fórmula (IIIa)) ou ésteres borônicos $R^xB(OR^y)_2$ (fórmula (IIIb)) ou sais de tetrafluoroborato R^xBF_4 (fórmula (IIIc)), na presença de uma base, como, por ex., carbonato de potássio ou acetato de potássio, um catalisador de paládio, como, por exemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetraquistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), acetato de paládio (II), (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), ou cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), e opcionalmente um ligando adicional, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, em um solvente, como, por exemplo, dioxano, tolueno ou água ou sua mistura, sob atmosfera de nitrogênio ou argônio, a 80 °C-120 °C, por 2h-7d; pelo qual

[767] R^x é

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros; preferencialmente

um grupo de metil que é opcionalmente substituído por um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$,
e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil,

um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il; R^y é C_1-C_6-alquil ou os dois resíduos R^y juntos são um grupo de C_2-C_6-alquileno, preferencialmente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster.

[768] Conforme prontamente compreendido pelo especialista na técnica, os compostos da fórmula geral (I) preparados, por ex., por um acoplamento de Suzuki, em que R^3 caracteriza um grupo que compreende uma ligação dupla olefínica (por ex., se R^3 for alquenil, cicloalquenil ou heterocicloalquil parcialmente insaturado), podem ser prontamente convertidos nos compostos nos quais R^3 caracteriza o grupo saturado correspondente (por ex., alquil, cicloalquil, heterocicloalquil) pelos métodos conhecidos pelo especialista na técnica, como, por ex., hidrogenólise catalítica com o uso de um catalisador adequado, como, por ex., paládio em carbono.

(j) Via 1 por meio de substituição nucleofílica aromática para introduzir os substituintes de R^3 selecionados de $-NR^7R^8$, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N parcialmente insaturado e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido como descrito no contexto do Esquema 2,

[769] Compostos da fórmula geral (I), em que R^3 é selecionado de $-NR^7R^8$, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado, vinculado a N e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido no contexto do esquema 2 e no qual os termos

"heterocicloalquil com 3 a 9 membros", "heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado", e "heteroaril" são constituídos e opcionalmente substituídos como definidos para R^3, supra, podem ser obtidos pela reação de compostos intermediários da fórmula (II), na qual

[770] R^4 tem o significado conforme definido supra,

[771] X é F ou Cl (como refletido no esquema 2), e se X for Cl, R^1 ou R^2 não poderá ser F; preferencialmente X será F;

[772] R^1 e R^2 têm o significado como definido supra, com a condição de que se X for Cl, R^1 ou R^2 não poderá ser F e com a condição de que pelo menos um de R^1 e R^2 exercer um efeito de retirada de elétron; preferencialmente, R^1 é selecionado de flúor, um grupo de ciano e $-CF_3$ e R^2 é hidrogênio ou flúor; mais preferencialmente, R^1 é $-CF_3$ e R^2 é hidrogênio;

com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como, por ex., um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e uma amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de anel, a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um heteroareno contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente.

[773] Opcionalmente na presença de uma base, como, por ex., trietilamina, DIPEA, ou carbonato de césio, em um solvente inerte, por ex., CH_3CN, DMF ou DMSO, em temperaturas opcionalmente elevadas que variam da temperatura ambiente a 160 °C, preferencialmente de 60°C a 150 °C, por 2h-7d; pelo qual

[774] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que $R^7 = R^8 =$ hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
(k) Via alternativa por meio do metal de transição catalisado, preferencialmente aminação catalisada por paládio, para introduzir substituintes R^3 selecionados de -NR^7R^8, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N insaturado e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido como descrito no contexto do esquema 2,
[775] Compostos da fórmula geral (I), em que R^3 é selecionado de -NR^7R^8, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado, vinculado a N e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido no contexto do esquema 2 e no qual os termos “heterocicloalquil com 3 a 9 membros”, “heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado”, e “heteroaril” são constituídos e opcionalmente substituídos como definidos para R^3,

supra, podem ser obtidos pela reação de compostos intermediários da fórmula (II), na qual

[776] X é Cl, Br, I, (como refletido no esquema 2) ou um grupo selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

[777] R^1 ou R^2 é como definido supra, mas é diferente de Cl, Br, I; preferencialmente, R^1 é $-CF_3$ e R^2 é hidrogênio;

[778] R^4 tem o significado conforme definido supra,

com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como, por ex., um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e uma amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um heteroareno contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente.

[779] Na presença de uma base, como, por ex., fosfato de potássio ou carbonato de césio, um catalisador de paládio, como, por ex., tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), um ligando, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, em um solvente inerte, como, por ex., dioxano ou tolueno, em temperaturas elevadas que variam de 60-160 °C, durante 2h-7d; pelo qual

[780] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,

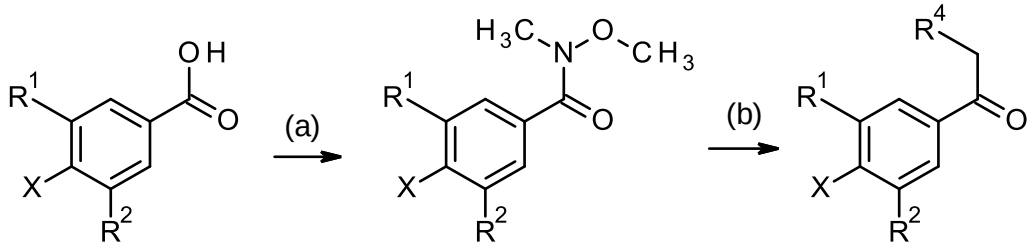
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi.

[781] Os compostos obtidos da fórmula (I) contendo centros quirais podem ser opcionalmente separados por cromatografia quiral para obter enantiômeros ou diastereômeros individuais.

Via 2

Parte I: Síntese dos compostos de intermediário da fórmula (III) a partir dos compostos da fórmula (IV):



fórmula (IV) fórmula (IV-1) fórmula (III)

Esquema 3

[782] Esquema 3: Via de preparação de compostos intermediários da fórmula (III) com base em compostos da fórmula (IV), na qual R^1 e R^2 têm o significado como definido supra. Os ácidos

benzoicos da fórmula (IV) são bem conhecidos pelo especialista na técnica e estão comercialmente disponíveis em variedade estrutural considerável.

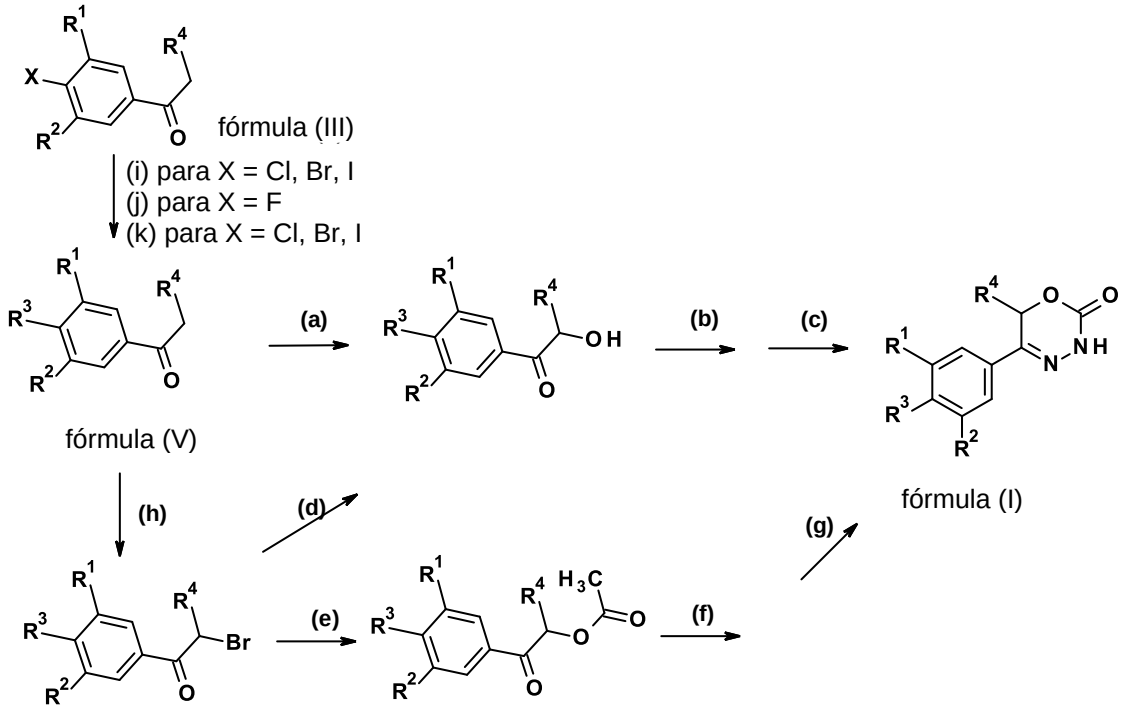
Etapa(a) (IV) a (IV-1)

[783] Um composto da fórmula (IV) e cloreto de oxalil, em um solvente, como, por ex., DMF/DCM, reagem a um temperatura que varia de 0 °C a temperatura ambiente, por 1h-20 h, depois $HN(OCH_3)CH_3$ HCl, Et_3N/CH_2Cl_2, é adicionado em temperatura ambiente, e a mistura subsequentemente reage por 1h- 3d;

Etapa (b) (IV-1) a (III)

[784] Um composto (IV-1) e R^4CH_2MgBr, em que R^4 é como definido supra, em um solvente, como, por ex., THF, reagiu de 0 °C a temperatura ambiente, por 1h - 20 h, para obter um composto intermediário da fórmula (III);

Parte II: Conversão de compostos intermediários da fórmula (III) em compostos da fórmula geral (I)



Esquema 4

[785] Esquema 4: Via de preparação de compostos da fórmula geral (I) com base em compostos intermediários da fórmula (III) via compostos intermediários da fórmula (V), em que R^1, R^2, R^3, e R^4 têm o significado conforme definido supra.

[786] Os compostos intermediários da fórmula (III) podem ser convertidos em compostos intermediários da fórmula (V) como descrito em mais detalhes nos parágrafos subsequentes (i), (j) e (k):

(i) Via 1 por meio de acoplamento de Suzuki com compostos de organoboro

[787] Os compostos intermediários da fórmula (V), em que R^3 é R^x como definido abaixo para as fórmulas (IIIa), (IIIb) e (IIIc), podem ser obtidos pela reação de compostos intermediários da fórmula (III), na qual

[788] X é Cl, Br, I, (como refletido no esquema 2) ou um grupo selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

[789] R^1 ou R^2 é como definido supra, mas é diferente de Cl, Br, I e

[790] R^4 é conforme definido supra,

com ácidos borônicos $R^xB(OH)_2$ (fórmula (IIIa)) ou ésteres borônicos $R^xB(OR^y)_2$ (fórmula (IIIb)) ou sais de tetrafluoroborato R^xBF_4 (fórmula (IIIc)), na presença de uma base, como, por ex., carbonato de potássio ou acetato de potássio, um catalisador de paládio, como, por exemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetra-quistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-

diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), acetato de paládio (II) e (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), e opcionalmente um ligando adicional, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, em um solvente, como, por exemplo, dioxano, tolueno ou água ou sua mistura, sob atmosfera de nitrogênio ou argônio, a 80 °C-120 °C, por 2h-7d; pelo qual

[791] R^x é

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros; preferencialmente um grupo de metil que é opcionalmente substituído por um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído com um grupo de C_1-C_4-alcóxi,

um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e -NR^9-,

e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2- e -CH_2-NR^9-;

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de oxo(=O);

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
[792] R^y é C_1-C_6-alquil, ou os dois resíduos R^y juntos são um grupo de C_2-C_6-alquileno, preferencialmente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster.
(j) Via 1 por meio de substituição nucleofílica aromática para introduzir os substituintes de R^3 selecionados de $-NR^7R^8$, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N parcialmente insaturado e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido como descrito no contexto do Esquema 2,

[793] Os compostos do intermediário da fórmula (V), em que R^3 é selecionado de $-NR^7R^8$, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado, vinculado a N e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo "vinculado a N" deve ser compreendido no contexto do esquema 2 e no qual os termos "heterocicloalquil com 3 a 9 membros", "heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado", e "heteroaril" são constituídos e opcionalmente substituídos como definidos para R^3, supra, podem ser obtidos pela reação de compostos intermediários da fórmula (III), na qual

[794] R^4 tem o significado conforme definido supra,

[795] X é F ou Cl (como refletido no esquema 2), e se X for Cl, R^1 ou R^2 não poderá ser F; preferencialmente X será F;

[796] R^1 e R^2 têm o significado como definido supra, com a condição de que se X for Cl, R^1 ou R^2 não poderá ser F e com a condição de que pelo menos um de R^1 e R^2 exercer um efeito de retirada de elétron; preferencialmente, R^1 é selecionado de flúor, um grupo de ciano e $-CF_3$ e R^2 é hidrogênio ou flúor; mais preferencialmente, R^1 é $-CF_3$ e R^2 é hidrogênio;

[797] Com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como, por ex., um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e uma amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de anel, a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano um heterocicloalcano parcialmente insaturado e um heteroareno contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente, opcionalmente na presença de uma base, como, por ex., trietilamina, DIPEA, ou carbonato de césio, em um solvente inerte, por ex., CH_3CN, DMF ou DMSO, em temperaturas opcionalmente elevadas que variam da temperatura ambiente a 160 °C, preferencialmente de 60°C a 150 °C, por 2h-7d; pelo qual

[798] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que $R^7 = R^8 =$ hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi.

(k) Via alternativa por meio do metal de transição catalisado, preferencialmente aminação catalisada por paládio, para introduzir substituintes R^3 selecionados de -NR^7R^8, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil vinculado a N insaturado e um grupo de heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido como descrito no contexto do esquema 2,

[799] Os compostos do intermediário da fórmula (V), em que R^3 é selecionado de -NR^7R^8, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros vinculado a N, um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado, vinculado a N e um grupo de

heteroaril vinculado a N, pelo qual o termo “vinculado a N” deve ser compreendido no contexto do esquema 2 e no qual os termos “heterocicloalquil com 3 a 9 membros”, “heterocicloalquil com 3 a 9 membros parcialmente insaturado”, e “heteroaril” são constituídos e opcionalmente substituídos como definidos para R^3, supra, podem ser obtidos pela reação de compostos intermediários da fórmula (III), na qual

[800] X é Cl, Br, I, (como refletido no esquema 2) ou um grupo selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

[801] R^1 ou R^2 é como definido supra, mas é diferente de Cl, Br, I; preferencialmente, R^1 é $-CF_3$ e R^2 é hidrogênio;

[802] R^4 tem o significado conforme definido supra, com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como, por ex., um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e uma amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um heteroareno contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente.

[803] Na presença de uma base, como, por ex., fosfato de potássio ou carbonato de césio, um catalisador de paládio, como, por ex., tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), um ligando, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, em um solvente inerte, como, por ex., dioxano ou tolueno, em temperaturas elevadas que variam de 60-160 °C, durante 2h-7d; pelo qual

[804] R^7/R^8 são independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi.

[805] A conversão subsequente dos compostos resultantes da fórmula (V) em compostos da fórmula geral (I) pode ser realizada pela seguinte sequência de reações de acordo com as etapas (a) a (h):

Etapa (a)

[806] Um composto da fórmula (V) e Hidroxi(tosiloxi)iodo)benzeno em um solvente, como, por ex., DMSO, água reagiram em temperatura ambiente por 18 h; ou um composto da fórmula (V) e iodo, em um solvente, como, por ex., DMSO, reagiram a 60 °C, por 18h

Etapa (b)

[807] O produto da reação da etapa (a), $H_2NNHCOOCH_3$, e HCl (aq), reage em um solvente, como, por ex., MeOH, em temperatura ambiente por 5h;

Etapa (c)

[808] O produto da reação da etapa (b) e o carbonato de potássio reagem em um solvente, como, por ex., acetonitrila, a 60 °C, por 18h ou o produto da reação da etapa (b) e NaOEt/EtOH, reagem a 0 °C por 10 min, ou o produto da reação da etapa (b) e NaH, reagem em EtOH, a 0 °C por 10 min;

Etapa (d)

[809] O produto da reação da etapa (h), formato de sódio e hidrogenocarbonato de sódio, reagem em um solvente, como, por ex., CH_3CN, água, a 65°C, por 24h a fim de obter o mesmo produto da etapa (a) que subsequentemente pode ser convertido em um composto da fórmula (I) via etapas (b) e (c);

Etapa (e)

[810] O produto da reação da etapa (h), acetato de potássio e iodeto de potássio, reage por 18h em temperatura ambiente;

Etapa (f)

[811] O produto da reação da etapa (e), $H_2NNHCOOCH_3$ e HCl (aq), reage em um solvente, como, por ex., MeOH, em temperatura ambiente por 5-18h;

Etapa (g)

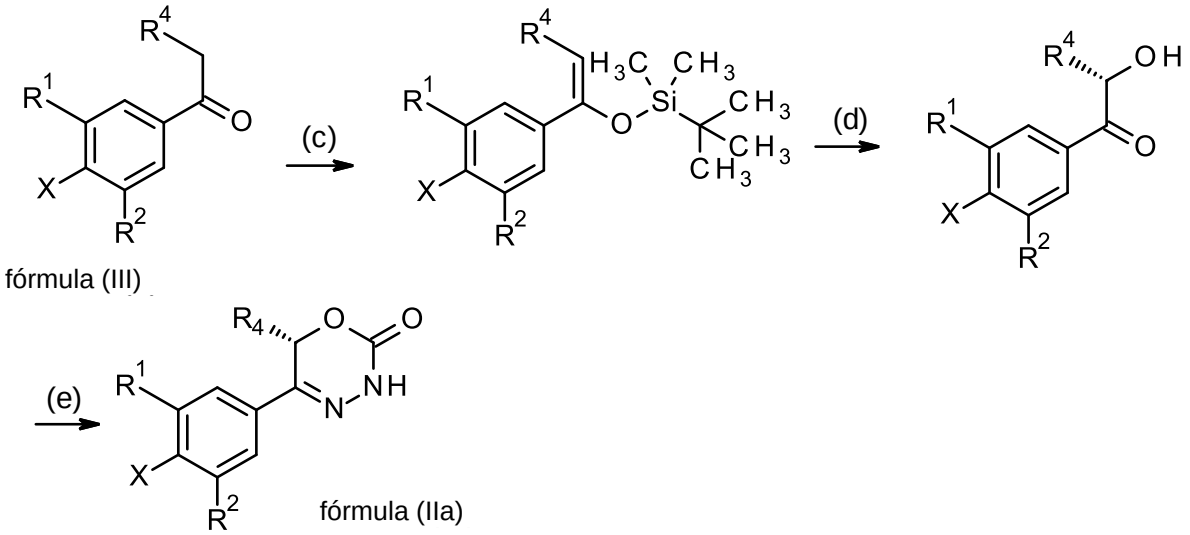
[812] O produto da reação da etapa (f) e carbonato de potássio reagem em um solvente, como, por ex., acetonitrila, a 60 °C, por aproximadamente 18h ou o produto da reação da etapa (f) e NaOEt/EtOH reagem a 0 °C for 10 min., ou o produto da reação da etapa (f) e NaH reagem em um solvente, como, por ex., EtOH, a 0 °C por 10 min. para obter um composto da fórmula (I);

Etapa (h)

[813] Um composto da fórmula (V), ácido acético e bromo, brometo de hidrogênio reagiram por 18h, em temperatura ambiente.

[814] Os compostos resultantes da fórmula geral (I), se contendo centros quirais, podem ser opcionalmente separados por cromatografia quiral para obter enantiômeros ou diastereômeros individuais.

Via 3: Síntese estereosseletiva de compostos intermediários da fórmula (IIa), em que R^4 é diferente de hidrogênio



Esquema 5

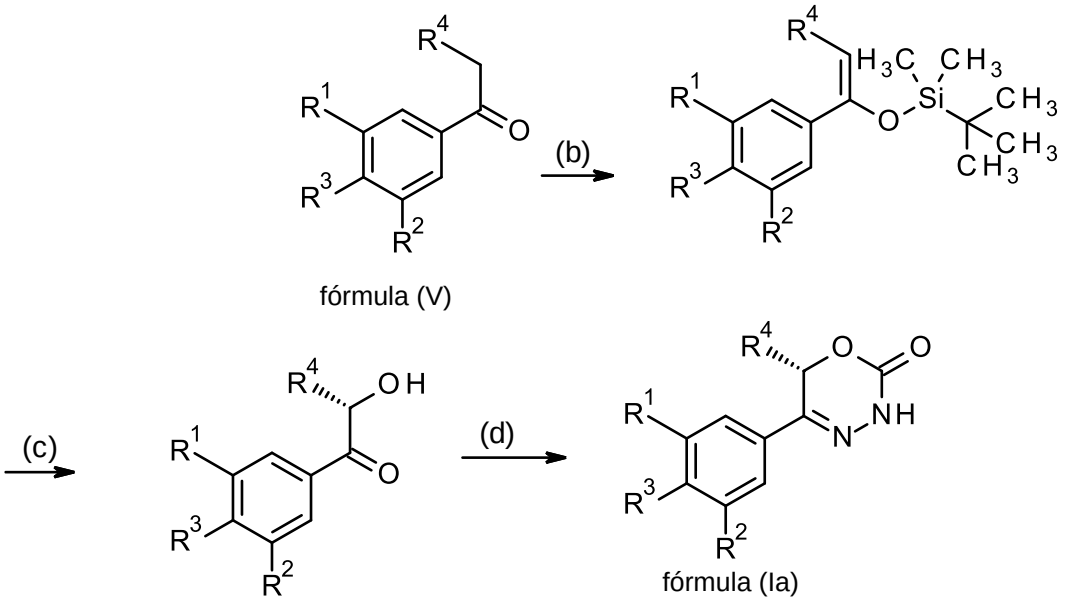
[815] Esquema 5: Via estereosseletiva para a preparação de compostos intermediários da fórmula (IIa), constituindo um subconjunto dos compostos intermediários da fórmula (II), a partir de compostos intermediários da fórmula (III) nos quais R^1, R^2, e R^4 têm o significado conforme definido supra, com a condição de que R^4 é diferente de hidrogênio.

(c) LiHMDS/THF, 1 h, -78 °C, então tBDMSCl (tert-butildimetilcloro silano), -78 °C até a temperatura ambiente, 15h – 2d;

(d) AD-Mix-α, $CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/água, 0 °C até temperatura ambiente, 15 h – 2d;

(e) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. NaOEt/EtOH ou NaOMe/MeOH ou NaH/EtOH;

Via 4: Síntese estereosseletiva dos compostos da fórmula (Ia)



fórmula (V)

fórmula (Ia)

Esquema 6

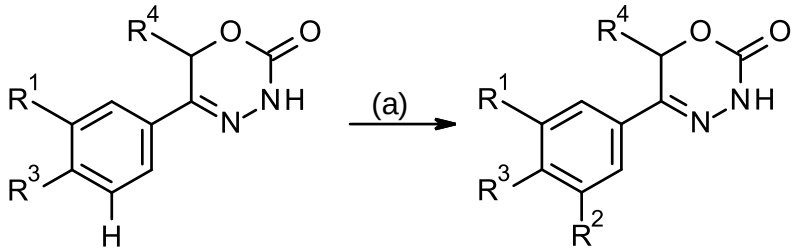
[816] Esquema 6: Via estereosseletiva para a preparação de compostos intermediários da fórmula (Ia), constituindo um subconjunto da fórmula geral (I), a partir de compostos intermediários da fórmula (V) nos quais R^1, R^2, R^3 e R^4 têm o significado conforme definido supra, com a condição de que R^4 é diferente de hidrogênio.

(b) LiHMDS/THF, 1 h, -78 °C, então tBDMSCl (tert-butildimetilcloro silano), -78 °C até RT, 15h – 2d;

(c) AD-Mix-□ $CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/água, 0 °C até temperatura ambiente, 15 h – 2d;

(d) 1. metil hidrazino-carboxilato, HCl (aq)/MeOH, 60 °C, 1 h; 2. NaOEt/EtOH ou NaOMe/MeOH, RT, 1-2 h.

Via 5: Síntese dos compostos da fórmula (Ic)



fórmula (Ib) fórmula (Ic)

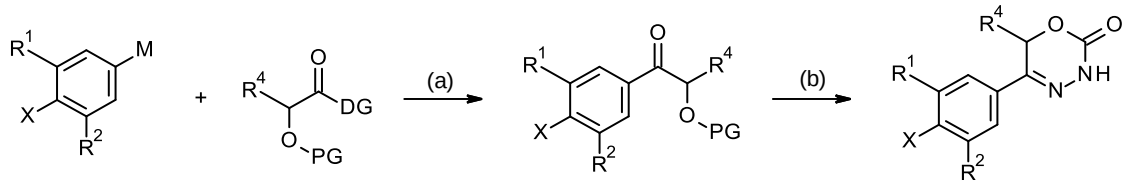
Esquema 7

[817] Esquema 7: Via para a preparação de compostos da fórmula (Ic) a partir dos compostos da fórmula (Ib), em que R^1 e R^4 têm o

significado conforme definido supra e R^3 é NR^7R^8 ou um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros. Ambas as fórmulas (Ib) e (Ic) constituem subconjuntos da fórmula geral (I); os compostos de fórmula (Ib) estão prontamente disponíveis de acordo com as outras vias de síntese discutidas neste capítulo e na Seção Experimental abaixo.

(a) N-cloro succinimida (NCS, 1-Cloro-pirrolidin-2,5-diona), THF, RT, 18h ou NaOCl/HOAc, 10-15 °C, 1-2 h;

Via 6: Síntese alternativa de compostos intermediários da fórmula (II)



fórmula (VI) fórmula (VII) fórmula (II)

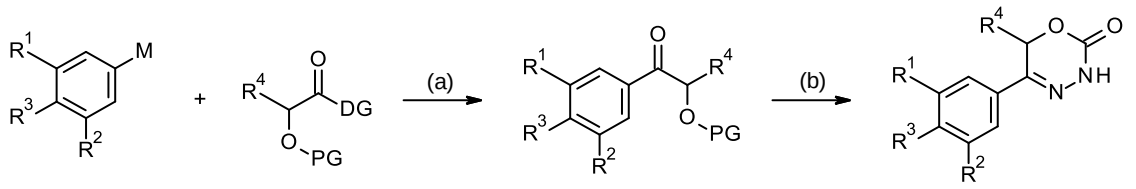
Esquema 8

[818] Esquema 8: Via para a preparação de compostos intermediários da fórmula (II) a partir dos compostos das fórmulas (VI) e (VII), em que R^1, R^2 e R^4 têm o significado definido supra e M é um grupo contendo metal, como, por ex., Li ou MgBr ou MgCl; e X é F, Cl ou Br; e DG é um grupo deslocável dos compostos da fórmula (VII) com reagentes da fórmula (VI), selecionados de morfolinil ou $N(OCH_3)CH_3$ (amida de Weinreb); e PG é um grupo de proteção adequado para os grupos de hidróxi, por ex., um grupo de tri-(C_1-C_4-alquil)-silil como, por ex., tert-butil-dimetilsilil. Os compostos da fórmula (VI) e (VII) são conhecidos pelo especialista na técnica e podem ser prontamente preparados com base nos precursores comercialmente disponível pelos métodos conhecidos.

(a) THF, -20 °C – 20 °C, 1h - 24h, (b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. TBAF (tetrabutilamônio fluoreto), THF; 3. NaOEt/EtOH ou NaOMe/MeOH;

[819] Os compostos da fórmula (II) podem ser convertidos nos compostos da fórmula geral (I) conforme descrito no contexto do esquema 2.

Via 7: Síntese alternativa de compostos de fórmula geral (I)



fórmula (VIII) fórmula (VII) fórmula (I)

Esquema 9

[820] Esquema 9: Via para a preparação de compostos da fórmula geral (I) a partir dos compostos das fórmulas (VIII) e (VII), em que R^1, R^2, R^3 e R^4 têm o significado conforme definido supra e M é um grupo que contém metal, como, por ex., Li ou MgBr ou MgCl; e DG é um grupo deslocável dos compostos da fórmula (VII) pelos reagentes da fórmula (VIII), selecionados de morfolinil ou $N(OCH_3)CH_3$ (amida de Weinreb); e PG é um grupo de proteção adequado para grupos de hidróxi, por ex., um grupo de tri-(C_1-C_4-alquil)-silil, como, por ex., tert-butil-dimetilsilil. Os compostos da fórmula (VIII) e (VII) são conhecidos pelo especialista na técnica e podem ser prontamente preparados com base nos precursores comercialmente disponível pelos métodos conhecidos.

(a) THF, -20 °C – 20 °C, 1h - 24h, (b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. TBAF, THF; 3. NaOEt/EtOH ou NaOMe/MeOH;

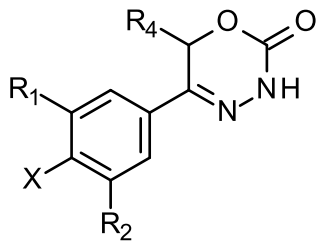
[821] Outros aspectos da invenção são as vias de síntese de acordo com os esquemas 1-9 acima pelos quais R^x e/ou R^7/R^8 respectivamente são definidos de maneira análoga como descrito supra, mas limitados de acordo com as reivindicações 2-7.

[822] A presente invenção fornece métodos de preparação de compostos da presente invenção de fórmula geral (I), os referidos métodos compreendendo as etapas descritas na Seção Experimental aqui contida.

[823] A presente invenção, em particular, fornece um método de preparação de um composto da fórmula geral (I) como definido supra, o método referido compreendendo

OU

[824] A etapa A permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II):



(II),

em que

[825] X é Cl, Br, I ou um grupo selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

[826] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[827] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor;

[828] R^4 é selecionado de um grupo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; para reagir sob condições de acoplamento catalisado de metal de transição, como, por ex., acoplamentos de Suzuki, acoplamentos de Negishi, acoplamentos de Kumada, acoplamentos de Stille, preferencialmente acoplamentos de Suzuki, permitindo que o composto intermediário da fórmula II reaja com um composto de organoboro selecionado de um ácido borônico da fórmula (IIIa)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa),

um éster borônico da fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIb),

e um sal de tetrafluoroborato da fórmula

$(R^x)BF_4$

(IIIc), pelo qual

[829] R^x é um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é

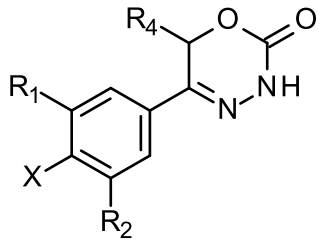
independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros; preferencialmente um grupo de metil que é opcionalmente substituído por um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros,
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi,
um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9-$,
e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e
um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno,

um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6,
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
[830] R^y é C_1-C_6-alquil ou os dois resíduos R^y juntos são um grupo de C_2-C_6-alquileno, preferencialmente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, na presença de uma base, em uma representação preferencial carbonato de potássio ou acetato de potássio, um catalisador de paládio selecionado de diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetra-quistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), acetato de paládio (II) e (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), ou cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), e opcionalmente

um ligando adicional, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil,

OU

o referido método compreendendo a etapa B permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II):



(II),

em que

[831] R^4 tem o significado conforme definido supra,

[832] X é F ou Cl, com a condição de que se X for Cl, R^1 ou R^2 não poderá ser F; preferencialmente X é F;

[833] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi; preferencialmente R^1 é selecionado de um átomo de flúor, um grupo de ciano e um grupo de $-CF_3$, e com a condição de que se X for Cl, R^1 não pode ser um átomo de flúor; mais preferencialmente, R^1 ser $-CF_3$;

[834] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno e um átomo de halógeno com a condição de que se X for Cl, R^2 não pode ser um átomo de flúor; mais preferencialmente, R^2 ser hidrogênio; com a condição de que pelo menos um de R^1 e R^2 exerça um efeito de retirada de elétron;

[835] R^4 é selecionado de um grupo de hidrogênioe um grupo de C_1-C_3-alquil; para reagir com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como, por ex., um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e uma amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um

heteroareno, contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente, em que

[836] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,

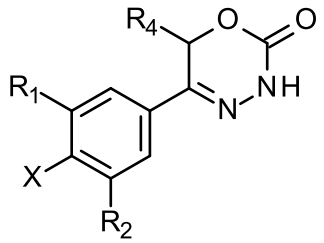
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel,

um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, parcialmente insaturado, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel e

um heteroareno contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heteroaril conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um N-H como um átomo do anel, opcionalmente na presença de uma base e opcionalmente na presença de um solvente inerte, e a uma temperatura que varia de temperatura ambiente a 160 °C,

OU

o referido método compreendendo a etapa C permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II):



(II),

em que

[837] X é Cl, Br, I ou um grupo selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

[838] R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

[839] R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor;

[840] R^4 é selecionado de um grupo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil; para reagir com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como, por ex., um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um heteroareno, contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente, em que

[841] R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o

referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel,
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, parcialmente insaturado, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel e
um heteroareno contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heteroaril conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um N-H como um átomo do anel, na presença de uma base e de um catalisador de paládio, como, por exemplo, tris (dibenzilidenacetona) dipaládio (0), um ligando, como, por ex., 2- (diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil ou 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, em um solvente inerte, e na presença de um solvente inerte e a uma temperatura variando de 60°C a 160 °C, de modo a obter um composto de fórmula (I) realizando uma das referidas etapas.

[842] Alguns aspectos adicionais da invenção são os métodos A, B ou C, conforme descrito diretamente acima, começando com um composto de fórmula geral (II) e fornecendo duas outras rotas alternativas pelas quais R^x e/ou R^7/R^8 são definidos analogamente como descrito acima, mas limitado de acordo com as reivindicações 2-7 ou qualquer uma das modalidades definidas infra.

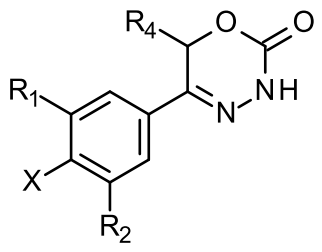
[843] Em alguns aspectos, a invenção fornece métodos de preparação de um composto de fórmula geral (I) conforme descrito acima, os referidos métodos compreendendo para o composto (II): R^1 é trifluorometil e R^2 é um átomo de hidrogênio, para a etapa A:

[844] As condições de acoplamento Suzuki são usadas, e o catalisador de paládio é cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) e o ligante é 2-(diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil e/ou para a etapa B: dois resíduos de R^y juntos são $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, a base é carbonato de potássio ou acetato de potássio e/ou para a etapa C: o catalisador de paládio é tris (dibenzilidenacetona) dipaládio (0) e o ligante é 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

[845] Em alguns aspectos, a invenção fornece um método como descrito acima em que para o composto (II): R^1 é trifluorometil e R^2 é um átomo de hidrogênio, para a etapa A:

[846] As condições de acoplamento Suzuki são usadas, e o catalisador de paládio é cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) e o ligante é 2-(diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil e/ou para a etapa B: dois resíduos de R^y juntos são $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, a base é carbonato de potássio ou acetato de potássio e/ou para a etapa C: o catalisador de paládio é tris (dibenzilidenacetona) dipaládio (0) e o ligante é 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

[847] A presente invenção, em particular, fornece um método de preparação de um composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 com o método citado caracterizado por compreender a etapa A permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II)



(II),

em que R^1, R^2 e R^4 têm o significado conforme definido para o composto da fórmula geral (I) supra e X=F, Cl, Br, I para reagir

a) se X=Cl, Br, I e com o pré-requisito de que R^1/R^2 não é Cl, Br, I, sob condições de acoplamento catalisado de metal de transição, como, por ex., acoplamentos de Suzuki, acoplamentos de Negishi, acoplamentos de Kumada, acoplamentos de Stille, mas preferencialmente acoplamentos de Suzuki com um ácido borônico da fórmula

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa)

pelo qual R^x é

um grupo de C_2-C_6-alquenil,

um grupo de C_5-C_6-cicloalquil que é opcionalmente e parcialmente insaturado,

um grupo de C_3-C_7-heterocicloalquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi, um grupo de NR^5R^6, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi,

um grupo de C_5-C_7-heterocicloalquil que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno,

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6;

e um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo

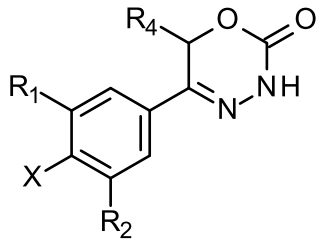
de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
ou um éster borônico da fórmula
$(R^x)B(OR^Y)_2$
(IIIb)
em que R^x é como definido para o ácido borônico supra e R^Y é C_1-C_6-alquil, ou os dois resíduos de R^Y juntos formam um pinacol éster ou outros ésteres borônicos adequados empregados nesta reação pelo especialista na técnica / carbonato de potássio / um catalisador de paládio da seguinte lista:
diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetra-quistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) ou (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), a fim de obter um composto de fórmula (I) em que R^3 é R^x ou
b) se X=F e com o pré-requisito de que R^1/R^2 exerçam, pelo menos parcialmente, efeitos de retirada de elétron, preferencialmente R^1 é F, CF_3, CN e R^2 é F ou CF_3, ainda mais particularmente R^1 é F ou CF_3, R^2=H, F para reagir com
HNR^7R^8

em que R^7 e R^8 têm o significado como definido em qualquer uma das reivindicações 1-7, opcionalmente na precedência de uma base, e opcionalmente na presença de um solvente inerte, e opcionalmente aquecendo até a temperatura de ebulição da presente base ou do presente solvente, preferencialmente RT-150 °C, a fim de obter um composto de fórmula (I)

[848] Um solvente adequado para os métodos acima é um solvente inerte, como é conhecido pelo especialista na técnica, como, por ex., dimetilformamida, ou misturas de dioxano/água ou qualquer solvente é divulgado na seção de exemplo.

[849] De acordo com outro aspecto, a presente invenção fornece os compostos intermediários que são úteis para a preparação dos compostos da fórmula geral (I), supra.

[850] Em particular, a invenção fornece os compostos de intermediário de fórmula geral (II):



(II),

em que R^1, R^2 e R^4 têm o significado conforme definido para o composto da fórmula geral (I) supra e X=F, Cl, Br, I com a condição de que se X=Cl, Br, I, R^1/R^2 não será Cl, Br, I.

[851] Particularmente, a invenção fornece os compostos intermediário de fórmula geral (II), em que R^1 é selecionado de um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de OCF_3 e $-CF_3$, R^2 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de flúor e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil, preferencialmente o grupo de metil tendo a configuração (S)-

[852] Mais particularmente, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II), em que R^1 é selecionado de um átomo de flúor, um grupo de ciano e um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de flúor e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil.

[853] Mais particularmente, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II), em que R^1 é um átomo de flúor ou um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de flúor e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil.

[854] Ainda mais particularmente, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II), em que R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil

[855] Particularmente, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II) em particular o intermediário 63, o intermediário 64, o intermediário 76, o intermediário 65, o intermediário 73, o intermediário 66, o intermediário 68 e o intermediário 74 conforme exemplificado na seção experimental.

[856] Além disso, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II), em particular o intermediário 50, o intermediário 57, o intermediário 63, o intermediário 64, o intermediário 65, o intermediário 66, o intermediário 68, o intermediário 73, o intermediário 74, o intermediário 75 e o intermediário 76 conforme exemplificado na seção experimental.

[857] Além disso, a invenção fornece os compostos intermediários de fórmula geral (II), em particular, o intermediário 49, o intermediário 51, o intermediário 57, o intermediário 58, o intermediário 62, o intermediário 63, o intermediário 64, o intermediário 65, o intermediário 66, o intermediário 68, o intermediário 73, o intermediário 74, o intermediário 75, o intermediário 76 e o intermediário 78, conforme exemplificado na seção experimental.

[858] Ainda mais particularmente, a invenção fornece os compostos intermediários de fórmula geral (II), em particular o intermediário 50, o intermediário 57, o intermediário 64, o intermediário 66, o intermediário 74, o intermediário 75.

[859] Em um outro aspecto, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II), em particular o

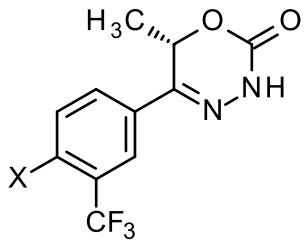
intermediário 64, o intermediário 66, o intermediário 74 e o intermediário 75.

[860] Em um outro aspecto, a invenção fornece os compostos intermediários da fórmula geral (II), em particular o intermediário 64, o intermediário 74 e o intermediário 75.

[861] Um aspecto da invenção é um método para preparação de compostos de fórmula (I), o referido método compreendendo

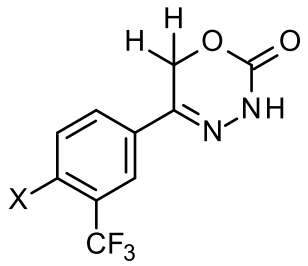
OU

a etapa A permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou um composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é selecionado de Cl, Br e I para reagir, em uma reação de acoplamento de Suzuki, com um ácido borônico de fórmula (IIId)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId),

pelo qual R^x é selecionado entre um grupo de fenil que é substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de um átomo de flúor e um átomo de cloro,

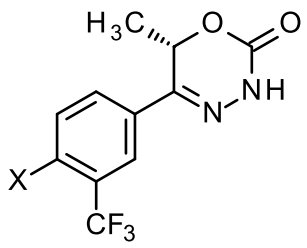
um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de difluorometil ou um grupo de trifluorometil e

um grupo de piridil, que é substituído por um grupo de NH_2, ou

com um éster borônico de fórmula

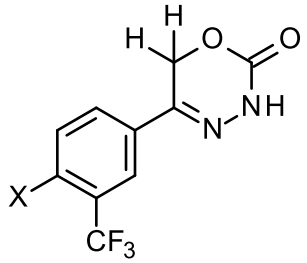
$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIe),
em que R^x é como definido para o ácido borônico de fórmula (IIId), supra e R^y é C_1-C_6-alquil, ou os dois resíduos R^y juntos formam um grupo de C_2-C_6-alquileno, preferencialmente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, na presença de uma base, preferencialmente carbonato de potássio e de um catalisador de paládio selecionado de:
diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetraquistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina,
tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio,
bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) e (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), opcionalmente na presença de um ligando adicional, preferencialmente 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, na presença de um solvente, preferencialmente dioxano ou água ou sua mistura, a uma temperatura que varia de 80 °C a 120 °C, para obter um composto de fórmula (I) em que R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio, R^3 é R^x como definido acima para a fórmula (IIId) e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil,
OU
o referido método compreendendo a etapa B permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou o referido composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é um átomo de flúor, para reagir com uma amina HNR^7R^8 em que R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é um grupo de 3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil, um grupo de 2-hidróxi-2-metilpropil ou um grupo de 2-metóxietil,

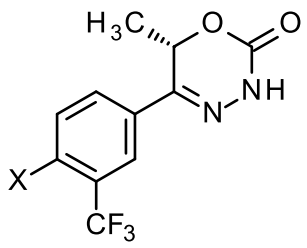
ou com 1H-pirazol que é substituído por um grupo de trifluorometil e é não substituído em N-1, opcionalmente na presença de uma base, preferencialmente carbonato de césio e opcionalmente na presença de um solvente inerte, preferencialmente DMF, e opcionalmente aquecendo até a temperatura de ebulição da presente base ou do presente solvente, preferencialmente temperatura ambiente -150 °C para obter um composto de fórmula (I) em que

[862] R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio,

[863] R^3 é um grupo de NR^7R^8 pelo qual R^7 é hidrogênio e R^8 é 3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil, 2-hidróxi-2-metilpropil ou 2-metóxietil, ou R^3 é um grupo de 1H-pirazol-1-il, que é substituído por um grupo de trifluorometil, e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil,

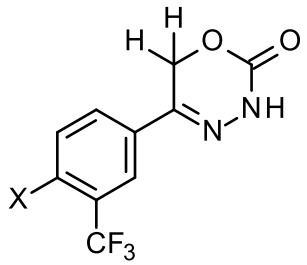
OU

o referido método compreendendo a etapa C permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou o referido composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é um átomo de cloro, para reagir com uma amina, que é uma amina cíclica, em uma representação preferencial selecionada de 3-hidróxi-3-metilazetidina, 3,3-difluoroazetidina, 4,4-difluoropiperidin e 3-(trifluorometil)-1H-pirazol, como uma base livre ou como sal de hidrocloreto, na presença de uma base, em uma representação preferencial, fosfato de potássio, um catalisador de paládio, preferencialmente tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), um ligando, em uma representação preferencial, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil e na presença de um solvente inerte, em uma representação preferencial, 1,4-dioxano a uma temperatura que varia de 80 °C a 120 °C, para obter um composto de fórmula (I) em que

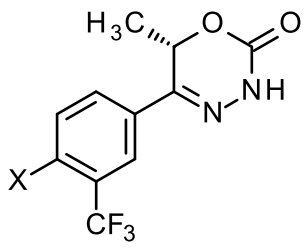
[864] R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio,

[865] R^3 é um grupo selecionado de 3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il e 3,3-difluoroazetidin-1-il-, e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil.

[866] Outro aspecto da invenção é um método para a preparação de compostos de fórmula (I), o referido método compreendendo

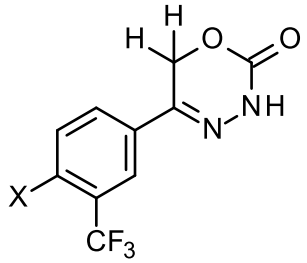
OU

a etapa A permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou um composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é selecionado de Cl, Br e I para reagir, em uma reação de acoplamento de Suzuki, com um ácido borônico de fórmula (IIId)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId),

pelo qual R^x é selecionado entre

um grupo de fenil que é substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de NR^5R^6,

um grupo de heteroaril que é substituído por um substituinte selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, ou

com um éster borônico de fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

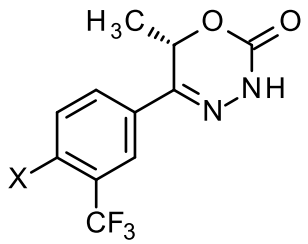
(IIIe),

em que R^x é como definido para o ácido borônico de fórmula (IIId), supra e R^y é C_1-C_6-alquil, ou os dois resíduos R^y juntos formam um grupo de C_2-C_6-alquileno, em uma representação preferencial, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, na presença de uma base, preferencialmente carbonato de potássio e de um catalisador de paládio selecionado de:

diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetra-quistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) e (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), opcionalmente na presença de um ligando adicional, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, na presença de um solvente, como, por ex., dioxano ou água ou sua mistura, a uma temperatura que varia de 80 °C a 120 °C, para obter um composto de fórmula (I) em que R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio, R^3 é R^x como definido acima para a fórmula (IIId) e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil,

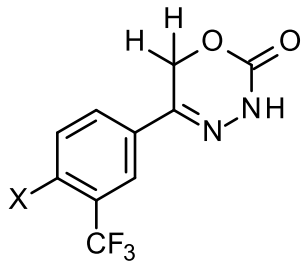
OU

o referido método compreendendo a etapa B permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou o referido composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é um átomo de flúor, para reagir com uma amina HNR^7R^8

em que R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é selecionado de

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um substituinte e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S- e $-NR^9$- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O);

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi, e carregam um átomo de nitrogênio não substituído em N-1, opcionalmente na presença de uma base, como, por exemplo carbonato de césio e, opcionalmente, a presença de um solvente inerte, como, por exemplo, DMF e, opcionalmente, aquecimento até a temperatura de ebulição da

presente base ou do presente solvente, preferencialmente RT-150 °C. para obter um composto de fórmula (I) em que

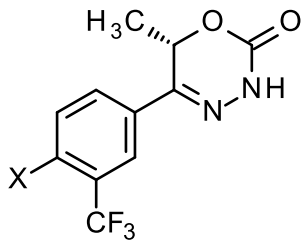
[867] R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio,

[868] R^3 é um grupo de NR^7R^8, pelo qual R^7 é hidrogênio e R^8 é conforme definido acima, e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil.

[869] Outro aspecto da invenção é um método para a preparação de compostos de fórmula (I), o referido método compreendendo

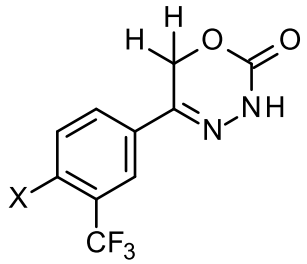
OU

a etapa A permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou um composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é selecionado de Cl, Br e I para reagir, em uma reação de acoplamento de Suzuki, com um ácido borônico de fórmula (IIId)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId),

pelo qual R^x é selecionado entre

um grupo de fenil que é substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de um átomo de flúor e um átomo de cloro,

um grupo de pirazolil que é substituído por um grupo de difluorometil ou um grupo de trifluorometil e

um grupo de piridil, que é substituído por um grupo de NH_2, ou com um éster borônico de fórmula

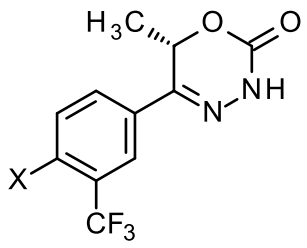
$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIe),

em que R^x é como definido para o ácido borônico de fórmula (IIId), supra e R^Y é C_1-C_6-alquil, ou os dois resíduos R^Y juntos formam um grupo de C_2-C_6-alquileno, em uma representação preferencial, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, na presença de uma base, preferencialmente carbonato de potássio e de um catalisador de paládio selecionado de: diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetra-quistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) e (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), como uma representação preferencial cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), opcionalmente na presença de um ligando adicional, como, por ex., 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, na presença de um solvente, como, por ex., dioxano ou água ou sua mistura, a uma temperatura que varia de 80 °C a 120 °C, para obter um composto de fórmula (I) em que R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio, R^3 é R^x como definido acima para a fórmula (IIId) e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil,

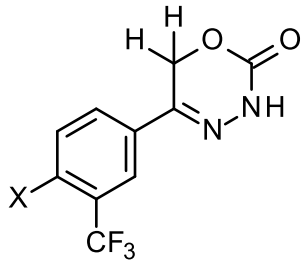
OU

o referido método compreendendo a etapa B permitindo um composto intermediário de fórmula (IIb):



(IIb),

ou o referido composto intermediário de fórmula (IIc)



(IIc),

em que X é um átomo de flúor, para reagir com uma amina HNR^7R^8 em que R^7 é um átomo de hidrogênio e R^8 é um grupo de 3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil, um grupo de 2-hidróxi-2-metilpropil ou um grupo de 2-metóxietil,

ou com 1H-pirazol que é substituído por um grupo de trifluorometil e é não substituído em N-1, opcionalmente na presença de uma base, como, por exemplo carbonato de césio e, opcionalmente, a presença de um solvente inerte, como, por exemplo, DMF e, opcionalmente, aquecimento até a temperatura de ebulição da presente base ou do presente solvente, preferencialmente RT-150 °C. para obter um composto de fórmula (I) em que

[870] R^1 é um grupo de trifluorometil, R^2 é um átomo de hidrogênio,

[871] R^3 é um grupo de NR^7R^8 pelo qual R^7 é hidrogênio e R^8 é 3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil, 2-hidróxi-2-metilpropil ou 2-metóxietil, ou R^3 é um grupo de 1H-pirazol-1-il, que é substituído por um grupo de trifluorometil, e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de metil.

[872] De acordo com outro aspecto, a presente invenção fornece o uso do referido composto intermediário de fórmulas (II), (IIa) e (IIb) como definido acima para a preparação de um composto de fórmula geral (I) como definido acima.

[873] A presente invenção fornece os compostos intermediários que são divulgados na Seção de Exemplo deste texto, infra.

[874] A presente invenção fornece qualquer subcombinação em uma representação ou aspecto da presente invenção dos compostos intermediários da fórmula geral (I), supra.

[875] Os compostos da fórmula geral (I) da presente invenção podem ser convertidos em qualquer sal, preferencialmente sais aceitáveis farmaceuticamente, conforme descrito aqui, por qualquer método que seja conhecido pelo especialista na técnica. Da mesma maneira, qualquer sal do composto da fórmula geral (I) da presente invenção pode ser convertido em um composto livre, por qualquer método que seja conhecido pelo especialista na arte.

UTILIDADE

[876] Os compostos de fórmula geral (I) da presente invenção demonstram um valioso espectro de ação farmacológica, que não poderia ter sido previsto. Verificou-se surpreendentemente que os compostos da presente invenção modulam efetivamente PDE3A e é possível, portanto, que os referidos compostos sejam usados para o tratamento ou a profilaxia de doenças, mais particularmente doenças hiperproliferativas, ainda mais particularmente câncer em humanos e animais. Mais particularmente, os compostos da fórmula (I) são adequados para o tratamento de um paciente que tenha um câncer sensível ao tratamento com um complexo modulador de fosfodiesterase 3A/B (PDE3A/B)-SLF12 detectando a coexpressão de PDE3A e/ou PDE3B e Schlafen 12 (SLFN12) e/ou SLFN12L mRNA, polinucleotídeos ou polipeptídeos e/ou uma falta de diminuição na expressão de CREB3L1 mRNA, polinucleotídeos ou polipeptídeos em uma célula de câncer derivada desses pacientes.

[877] Os compostos da presente invenção podem ser usados para inibir, bloquear, reduzir, diminuir etc. a proliferação celular e/ou divisão da célula e/ou produzir a apoptose. Este método

consiste na administração a um mamífero necessitado, inclusive humano, inclusive um ser humano, uma quantidade de um composto de fórmula geral (I) da presente invenção ou um sal aceitável farmaceuticamente, isômero, polimorfo, metabólito, hidrato, solvato ou éster que seja eficaz para tratar a doença.

[878] Os presentes compostos da fórmula (I) podem também mostrar propriedades físico-químicas aprimoradas e/ou propriedades farmacológicas de segurança aprimoradas.

[879] Assim, um outro aspecto da invenção são os compostos da fórmula (I) que mostram propriedades físico-químicas melhoradas em comparação com os compostos atuais.

[880] Outro aspecto da invenção são os compostos da fórmula (I) que mostram propriedades farmacológicas de segurança melhoradas.

Definições adicionais

[881] Por "alteração" entende-se uma alteração (aumento ou diminuição) nos níveis de expressão ou atividade de um gene ou polipeptídeo, conforme detectado por métodos conhecidos da técnica padrão, como os aqui descritos. Conforme usado neste documento, em uma representação, uma alteração inclui uma alteração de cerca de 10% nos níveis de expressão, preferencialmente uma alteração de cerca de 25%, mais preferencialmente uma alteração de cerca de 40% e, mais preferencialmente, uma cerca de 50% ou mais (por exemplo, 60% ou maior, 70% ou maior, 80% ou maior, 90% ou maior) nos níveis de expressão. Em certas representações, uma alteração inclui uma alteração de 10% ou menos (incluindo 10%) nos níveis de expressão, preferencialmente uma alteração de 25% ou menos (incluindo 25%), mais preferencialmente uma alteração de 40% ou menos (incluindo 40%) e, mais preferencialmente uma alteração de 50% ou menos (incluindo 50%) ou mais nos níveis de expressão. Em outras representações, uma alteração inclui uma alteração de 9% a 11% (incluindo 9% e 11%) nos níveis de expressão, preferencialmente uma alteração de 10% a 25% (incluindo 10% e 25%), mais preferencialmente uma alteração de 25% a 40% (incluindo 25% e 40%), e mais preferencialmente uma alteração de 40% a 50% (incluindo 40% - 50%) ou superior a 50% (incluindo

50%) nos níveis de expressão. Em outras representações, uma alteração inclui uma alteração de 9% a 11% (incluindo 9% e 11%) nos níveis de expressão, de preferência uma alteração de 22% a 28% (incluindo 22% e 28%), mais preferencialmente uma alteração de 35% a 45%. Variação de% (incluindo 35% e 45%) e, mais preferencialmente, uma variação de 45% a 55% (incluindo 45% a 55%) ou uma alteração maior ou igual a 55% nos níveis de expressão.

[882] Por "fragmento" entende-se uma porção de uma molécula de polipeptídeo ou ácido nucleico. Essa porção contém, de preferência, pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80% ou cerca de 90% de todo o comprimento do molécula ou polipeptídeo de ácido nucleico de referência. Em certas representações, essa porção contém, de preferência, pelo menos 9% -11% (incluindo 9% e 11%), 18% -22% (incluindo 18% e 22%), 27% -33% (incluindo 27% e 33 %), 36% -44% (incluindo 36% e 44%), 45% -55% (incluindo 45% e 55%), 54% -66% (incluindo 54% e 66%), 63% -77% (incluindo 63% e 77%), 72% -88% (incluindo 72% e 88%) ou 81% -99% (incluindo 81% e 99%) de todo o comprimento da molécula ou polipeptídeo de referência de ácido nucleico. Um fragmento pode conter cerca de 10, cerca de 20, cerca de 30, cerca de 40, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 100, cerca de 200, cerca de 300, cerca de 300, cerca de 400, cerca de 500, cerca de 600, cerca de 700 , cerca de 800, cerca de 900 ou cerca de 1000 nucleotídeos ou aminoácidos. Em certas representações, um fragmento pode conter 9-11, cerca de 18-22, 27-33, 36-44, 45-55, 54-66, 63-77, 72-88, 81-99, 90-110, 180-220, 270-330, 360-440, 450-550, 540-660, 630-770, 720-880, 810-990 ou 900-1100 nucleotídeos ou aminoácidos (incluindo para cada uma das limitações mencionadas, por exemplo, para “9-11” significa incluindo 9 e 11.

[883] “Doenças hiperproliferativas hematopoiéticas" também conhecidas como doenças mioproliferativas incluem, por exemplo, policitemia vera, trombocitose essencial, trombocitose, mielofibrose primária e outras.

[884] “Doenças hiperproliferativas" incluem, entre outras, psoríase, queloide e outras hiperplasias que afetam a pele, doenças hiperproliferativas benignas, doenças hiperproliferativas hematopoiéticas (incluindo policitemia vera, trombocitose essencial, mielofibrose primária), hiperplasia benigna da próstata (BPH)), câncer (especialmente tumores metastáticos ou malignos, mais especificamente tumores sólidos e tumores hematológicos).

[885] “Doenças hiperproliferativas benignas" incluem, por exemplo, endometriose, leiomioma e hiperplasia benigna da próstata.

[886] Por "marcador" ou "biomarcador" entende-se qualquer proteína ou polinucleotídeo que possui uma alteração no nível ou na atividade da expressão (por exemplo, no nível da proteína ou do mRNA) que está associado a uma doença ou doença. Em modalidades particulares, um marcador da invenção é o polipeptídeo ou polinucleotídeo PDE3A/PBE3B ou SLFN12 ou CREB3L1.

[887] Por “modulador” entende-se qualquer agente que se liga a um polipeptídeo e altera uma função biológica ou atividade do polipeptídeo. Um modulador inclui, sem limitação, agentes que reduzem ou eliminam uma função biológica ou atividade de um polipeptídeo (por ex., um “inibidor”). Por exemplo, um modulador pode inibir uma atividade catalítica de um polipeptídeo. Um modulador inclui, sem limitação, agentes que aumentam ou diminuem a ligação de um polipeptídeo a outro agente. Por exemplo, um modulador pode promover a ligação de um polipeptídeo a outro polipeptídeo. Em algumas representações, o modulador do polipeptídeo PDE3A/PDE3B é um composto da fórmula (I).

[888] “Tumores sólidos" são aqueles como, por exemplo, câncer de mama, cérebro, trato digestivo, olho, cabeça e pescoço, fígado, paratireoide, órgãos reprodutores, trato respiratório, pele, tireoide, trato urinário e suas metástases distantes. Essas doenças também incluem, linfomas, sarcomas e leucemias.

[889] Exemplos de câncer de mama incluem, sem limitação, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ e carcinoma lobular in situ.

[890] Exemplos de “cânceres de cérebro” incluem, sem limitação, glioma do tronco cerebral e hipoftálmico, astrocitoma cerebelar e cerebral, meduloblastoma, ependioma, bem como tumor neuroectodérmico e tumor pineal.

[891] Os tumores do “trato digestivo” incluem, sem limitação, cânceres do ânus, cólon, do cólon e do reto, esôfago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, retal, intestino delgado e glândula salivar.

[892] “Cânceres oculares” incluem, sem limitação, melanoma intraocular e retinoblastoma.

[893] “Cânceres de cabeça e pescoço” incluem, sem limitação, câncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, lábios e cavidade oral, além de célula escamosa.

[894] Exemplos de “cânceres do fígado” incluem, mas não estão limitados a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de célula do fígado com ou sem variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma do duto biliar intra-hepático) e colangiocarcinoma hepatocelular misto.

[895] Exemplos de cânceres do “trato respiratório” incluem, sem limitação, carcinomas de pulmão de células não pequenas e de células pequenas, bem como adenoma bronquial e blastomas pleuropulmonar.

[896] “Órgãos reprodutores" incluem órgãos reprodutores feminino e masculino.

[897] Os “tumores dos órgãos reprodutores femininos” incluem, sem limitação, câncer do endométrio, cervical, ovariano, vaginal, vulvar bem como, sarcoma do útero. Os “tumores dos órgãos reprodutores masculinos” incluem, sem limitação, câncer de próstata e testicular.

[898] Cânceres de pele incluem, incluem, sem limitação, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kposi, melanoma maligno (melanoma), câncer de pele da célula de Merkel e câncer de pele não melanoma.

[899] Os “tumores do trato urinário” incluem, sem limitação, cânceres da bexiga, pênis, rim, pélvis renal, uréter, uretra e renal papilar humano.

[900] Os “linfomas” incluem, sem limitação, linfoma relacionado à AIDS, linfoma não-Hodgkin, linfoma da célula T cutânea, linfoma de burkitt, doença de Hodgkin e linfoma do sistema nervoso central.

[901] Os “sarcomas” incluem, sem limitação, sarcoma do tecido mole, osteossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfossarcoma e rabdomiossarcoma.

[902] As “leucemias” incluem, sem limitação, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda (AML), leucemia linfócita crônica, leucemia mielogênica crônica e leucemia de células pilosas.

[903] Por "paciente" entende-se um mamífero, incluindo, mas não limitado a, mamífero humano ou não humano, como por exemplo um bovino, equino, canino, ovino ou felino.

[904] Conforme usado neste documento, os termos "tratar", "tratamento" e similares referem-se a reduzir ou melhorar uma doença e/ou sintomas associados a ele. Será apreciado que, embora não seja impedido, o tratamento de uma doença ou condição não requer que a doença, condição ou sintomas associados a ela sejam completamente eliminados.

[905] Quaisquer composições ou métodos aqui fornecidos podem ser combinados com uma ou mais de qualquer uma das outras composições e métodos aqui fornecidos.

[906] O termo "tratamento" conforme estabelecido em todo este documento é usado de maneira convencional, por exemplo, tratamento ou cuidado de um paciente com a finalidade de combater, aliviar, reduzir, abrandar, melhorar a condição de uma doença ou distúrbio, como um carcinoma. Essas doenças têm sido bem caracterizadas em humanos, mas também existem com uma etiologia semelhante em outros mamíferos e podem ser tratados pela administração de composições farmacêuticas da presente invenção.

[907] Os compostos da presente invenção podem ser usados em particular em terapia e prevenção, isto é, profilaxia, de doenças hiperproliferativas, mais particularmente de doenças cancerígenas, por ex., doenças cancerígenas hematológicas e crescimento e metástase de tumores, especialmente em tumores sólidos e doenças hematológicas do câncer de todas as indicações e estágios com ou sem pré-tratamento do tumor.

[908] Geralmente, o uso de agentes quimioterápicos e/ou agentes anticâncer em combinação com um composto ou composição farmacêutica da presente invenção servirá para:

1. oferecer melhor eficácia na redução do crescimento de um tumor ou até mesmo eliminar o tumor quando comparado à administração de qualquer agente isolado,
2. fornecer a administração de quantidades menores dos agentes quimioterápicos administrados,
3. fornecer um tratamento quimioterápico que seja bem tolerado no paciente com menos complicações farmacológicas nocivas do que o observado com quimioterapias com um único agente e outras determinadas terapias combinadas,
4. fornecer um tratamento mais abrangente para diferentes tipos de câncer em mamíferos, especialmente humanos,
5. fornecer taxa de resposta mais elevada entre os pacientes tratados,
6. fornecer um tempo de sobrevida maior entre os pacientes tratados quando comparado aos tratamentos quimioterápicos padrão,
7. fornecer tempo maior para progressão do tumor e/ou
8. produzir resultados eficazes e de tolerância no mínimo tão bons quanto os dos agentes utilizados sozinhos quando comparados a casos conhecidos nos quais outras combinações de agente cancerígeno produzem efeitos antagonista.

[909] Sob outro aspecto, a célula está in vitro. Em outra representação, a célula está in vivo.

[910] Opcionalmente, uma terapêutica antineoplásica (por exemplo, compostos de fórmula geral (I)) pode ser administrada em combinação com qualquer outra terapia antineoplásica padrão

ou agente quimioterapêutico convencional, como, por exemplo, um agente alquilante; esses métodos são conhecidos pelo especialista na técnica e descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Se desejado, os agentes da invenção são administrados em combinação com qualquer terapia antineoplásica convencional, incluindo, mas não se limitando a, cirurgia, radioterapia ou quimioterapia para o tratamento de uma neoplasia (por exemplo, melanoma, adenocarcinoma de pulmão ou câncer cervical).

[911] A presente invenção também fornece compostos de fórmula (I) para métodos de tratamento de doenças hiperproliferativas, mais particularmente doenças de câncer, incluindo doenças de câncer hematológicas e tumores sólidos.

[912] Em uma modalidade, a invenção fornece métodos de tratamento mencionados acima, onde os tumores são selecionados da lista fornecida acima, mais particularmente os tumores são: tumores do ânus, do cérebro, da mama, dos ossos, do sistema nervoso central e periférico, do cólon, do olho, do rim, das glândulas endócrinas (por exemplo, tireoide e córtex adrenal), endométrio, esôfago, trato gastrointestinal (incluindo tumores estromais gastrointestinais), células germinativas, cabeça e pescoço, rim, fígado, laringe e hipofaringe, pulmão, mesotelioma, pâncreas, próstata, reto, órgãos reprodutores (por exemplo, colo do útero, ovário, próstata), trato respiratório, intestino delgado, pele, tecidos moles, estômago, testículo, glândula tireoide, glândula paratireoide, ureter, trato urogenital, vagina e vulva e tecido conjuntivo e metástases desses tumores. As neoplasias malignas incluem cânceres herdados exemplificados por Retinoblastoma e tumor de Wilms.

[913] Em outra representação, a invenção fornece métodos de tratamento de câncer ou o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de uma doença cancerígena, em que a referida doença é selecionada com base em câncer cerebral, por ex. glioma, mais especificamente astrocitoma ou glioblastoma; câncer de mama, mais especificamente carcinoma ductal, adenocarcinoma; câncer cervical; leucemia, como, por ex., leucemia mieloide aguda

(LMA); câncer de pulmão, mais especificamente câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) ou câncer de pulmão de células pequenas (SCLC); câncer de pele, mais especificamente melanoma; câncer de esôfago, mais especificamente carcinoma de células escamosas; câncer de ovário, mais especificamente teratocarcinoma, adenocarcinoma; câncer de pâncreas e câncer de próstata.

[914] Em outra representação, a invenção fornece métodos de tratamento de câncer ou o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de um tipo de câncer, em que a referida doença é selecionada a partir de glioma, mais especificamente astrocitoma ou glioblastoma; carcinoma ductal da mama, adenocarcinoma da mama; câncer cervical; leucemia mielóide aguda (LMA); câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de pulmão de células pequenas (SCLC), melanoma, carcinoma de células escamosas, teratocarcinoma ovariano, adenocarcinoma ovariano, câncer de pâncreas e câncer de próstata.

[915] Em uma representação, a invenção fornece métodos de tratamento de câncer ou o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de uma doença cancerígena, em que a referida doença cancerígena é selecionada dentre melanoma, LMA, câncer cervical e câncer de ovário, mais particularmente teratocarcinoma ovariano.

[916] Em uma representação, a invenção fornece métodos de tratamento de câncer ou o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de uma doença cancerígena, em que a referida doença é selecionada a partir de melanoma e câncer cervical.

[917] Em uma representação, a invenção fornece métodos de tratamento de câncer ou o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de uma doença cancerígena, em que a referida doença é melanoma.

[918] Essas doenças têm sido bem caracterizadas em humanos, mas também existem com uma etiologia semelhante em outros mamíferos e podem ser tratados pela administração de composições farmacêuticas da presente invenção.

[919] O termo "tratamento" conforme usado no presente texto é usado de maneira convencional, por ex., tratamento ou cuidado de um paciente com a finalidade de combater, aliviar, reduzir, abrandar, melhorar a condição de uma doença ou distúrbio, como, por ex., câncer.

[920] Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em particular em terapia e prevenção, isto é, profilaxia, de doenças hiperproliferativas, mais particularmente doenças cancerígenas.

[921] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula geral (I), como descrito supra, ou estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais, particularmente os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, para uso no tratamento ou profilaxia de doenças, em particular, doenças hiperproliferativas.

[922] A atividade farmacêutica dos compostos de acordo com a invenção pode ser explicada por sua atividade por modulação da fosfodiesterase 3A/B (PDE3A/B).

[923] Assim, um outro aspecto da invenção é um método de tratamento que compreende a administração de um composto de fórmula (I) ou uma composição farmacêutica do mesmo a um paciente que sofre de uma doença cancerígena sensível a um tratamento com um modulador PDE3A/PDE3B.

[924] Outro aspecto da invenção é um método de tratamento que compreende as etapas de

- derivação de células cancerosas a partir de um paciente,
- detecção de coexpressão de PDE3A e/ou
- detecção de coexpressão de PDE3B
- e detecção de coexpressão de Schlafen 12 (SLFN12) e/ou SLFN12L mRNA, polinucleotídeos ou polipeptídeos
- e/ou falta de diminuição da expressão de mRNA, polinucleotídeos ou polipeptídeos CREB3L1 nas referidas células cancerosas,

- resumindo os resultados gerais, se os dados coletados indicam que as referidas células cancerosas forem sensíveis ao tratamento com um composto de fórmula (I),
- e administrar um composto de fórmula (I) ao referido paciente.

[925] De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece o uso de compostos de fórmula geral (I), como descrito acima, ou estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e sais destes, particularmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou misturas dos mesmos, para o tratamento ou profilaxia de doenças, em particular doenças hiperproliferativas, particularmente doenças cancerígenas.

[926] De acordo com outro aspecto, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), descrito acima, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato, um solvato ou um sal do mesmo, particularmente um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma mistura do mesmo, para utilização na profilaxia ou tratamento de doenças, em particular doenças hiperproliferativas, particularmente doenças cancerígenas.

[927] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção O uso de compostos de fórmula geral (I), como descrito supra, ou estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e seus sais, particularmente os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, para uso no tratamento ou profilaxia de doenças, em particular, doenças hiperproliferativas, particularmente doenças cancerosas.

[928] De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula geral (I), como descrito acima, ou estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e sais destes, particularmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou misturas dos mesmos, para a preparação de uma composição farmacêutica, preferencialmente um medicamento, para a profilaxia ou tratamento de doenças, em particular doenças hiperproliferativas, particularmente doenças cancerígenas.

[929] De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de tratamento ou profilaxia de doenças, em particular doenças hiperproliferativas, particularmente doenças de câncer, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), como descrito acima, ou estereoisômeros, tautômeros, N-óxidos, hidratos, solvatos e sais dos mesmos, particularmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou misturas dos mesmos a um paciente com necessidade.

Composição farmacêutica

[930] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas, em particular um medicamento, compreendendo um composto de fórmula geral (I), como descrito supra, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato, um solvato, um seu sal, particularmente um sal farmaceuticamente aceitável, ou uma mistura dos mesmos e um ou mais excipientes, em particular um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os procedimentos convencionais para o preparo dessas composições farmacêuticas nas formas de dosagem apropriadas podem ser utilizados.

[931] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas, em particular medicamentos, que compreendem pelo menos um composto, de acordo com a invenção, convencionalmente juntas com um ou mais excipientes aceitáveis farmaceuticamente e a seu uso para as finalidades citadas anteriormente.

[932] É possível que os compostos de acordo com a invenção tenham atividade sistêmica e/ou local. Para essa finalidade, eles podem ser administrados de maneira adequada, como, por exemplo, por via oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, retal, vaginal, cutânea, transcutânea, conjuntiva ou ótica ou como implante ou stent.

[933] Para essas vias de administração, é possível, para os compostos, de acordo com a invenção, ser administrados nas formas de aplicação adequadas.

[934] Para administração oral, é possível formular os compostos de acordo com a invenção para formas de dosagem conhecidas na

técnica que liberam os compostos da invenção rapidamente e/ou de um maneira modificada, como, por exemplo, comprimidos. (comprimidos revestidos ou não revestidos, por exemplo, com revestimentos de liberação entérica ou controlada que se dissolvem com atraso ou são insolúveis), comprimidos de desintegração oral, películas/wafers, películas/liofilizados, cápsulas (por exemplo, cápsulas de gelatina dura ou mole), comprimidos revestidos, grânulos, péletes, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções. É possível incorporar os compostos de acordo com a invenção na forma cristalina e / ou amorfisada e / ou dissolvida nas referidas formas de dosagem.

[935] A administração parenteral pode ocorrer evitando-se uma etapa de absorção (por exemplo, de maneira intravenosa, intra-arterial, intracardíaca, intraespinhal ou intralombar) ou com a inclusão de absorção (por exemplo, de maneira intramuscular, subcutânea, intracutânea, percutânea ou intraperitoneal). As formas de administração que são adequadas para a administração parenteral são, inter alia, preparações para injeção e infusão na forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós esterilizados.

[936] Exemplos que são adequados para outras vias de administração são formas farmacêuticas para inalação [inter alia, inaladores de pó, nebulizadores], gotas nasais, soluções nasais, pulverizações nasais; comprimidos/películas/wafers/cápsulas para administração lingual, sublingual ou bucal; supositórios; colírios, pomadas para os olhos, banhos para os olhos, inserções oculares, gotas para os ouvidos, sprays para as ouvidos, pós para ouvidos, enxaguantes para ouvidos, tampões auriculares; cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, misturas em agitação), suspensões lipofílicas, emulsões, unguentos, cremes, sistemas terapêuticos transdérmicos (tais como, por exemplo, emplastros), leite, pastas, espumas, pós para polvilhar, implantes ou stents.

[937] Os compostos, de acordo com a invenção, podem ser incorporados nas formas de administração explicadas. Isso pode ser efetuado de maneira conhecida misturando-se com excipientes

farmaceuticamente adequados. Os excipientes adequados farmaceuticamente incluem, inter alia,

- preenchedores e portadores (por exemplo, celulose, celulose microcristalina (como, por exemplo, Avicel®), lactose, manitol, amido, fosfato de cálcio (como, por exemplo, Di-Cafos®)),
- bases de pomadas (por exemplo, geleia de petróleo, parafinas, triglicerídeos, ceras, cera de lã, alcoóis de cera de lã, lanolina, pomada hidrófila, polialquileno glicóis),
- bases para supositórios (por exemplo, polialquileno glicóis, manteiga de cacau, gordura dura),
- solventes (por exemplo, água, etanol, isopropanol, glicerol, propileno glicol, triglicerídeos de comprimento de cadeia médio, óleos graxos, polietileno glicóis líquidos, parafinas),
- surfactantes, emulsificantes, dispersantes ou umectantes (por exemplo, sulfato de dodecil de sódio), lecitina, fosfolipídeos, alcoóis graxos (como, por exemplo, Lanette®), ésteres de ácidos graxos de sorbitano (como, por exemplo, Span®), ésteres de ácido graxo de polióxietileno sorbitano (como, por exemplo, ésteres de ácido graxo sorbitano polióxietileno (como, por exemplo, Tween®), glicerídeos de ácidos graxos de polióxietileno (como, por exemplo, Cremophor®), éteres de ácidos graxos de polióxietileno, éteres de álcool graxo de polióxietileno, ésteres de ácidos graxos de glicerol, poloxâmeros (como, por exemplo, Pluronic®),
- tampões, ácidos e bases (por exemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorídrico, solução de hidróxido de sódio, carbonato de amônio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de isotonia (por exemplo, glucose, cloreto de sódio),
- adsorventes (por exemplo, sílicas altamente dispersíveis),
- agentes de aumento de viscosidade, formadores de gel, espessantes e/ou ligadores (por exemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidróxipropilmetilcelulose, hidróxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica, amido,

carbômeros, ácidos poliacrílicos (como, por exemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),

- desintegrantes (por exemplo, amido modificado, carboximetilcelulose sódica, glicolato de amido de sódio (como, por exemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona de ligação cruzada, croscarmelose sódica (como, por exemplo, AcDiSol®)),
- reguladores de fluxo, lubrificantes, glidantes e agentes de liberação de ferrugem (por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, sílicas altamente diversas (como, por exemplo, Aerosil®)),
- materiais de revestimento (por exemplo, açúcar, goma-laca) e formadores de película para películas ou membranas de difusão que dissolvem rapidamente ou de uma maneira modificada (por exemplo, polivinilpirrolidonas como, por exemplo, Kollidon®) polivinil álcool, hidróxipropilmetilcelulose, hidróxipropilcelulose, etilcelulose, hidróxipropilmetilcelulose ftalato, acetato de celulose, celulose acetato ftalato, por exemplo, Eudragit®)),
- materiais de cápsula (por exemplo, gelatina, hidróxipropilmetilcelulose),
- polímeros sintéticos (por exemplo, poliactídeos, poliacrilatos, polimetacrilatos (como, por exemplo, Eudragit®), polivinil pirrolidonas (como, por exemplo, Kollidon®), polivinil alcoóis, polivinil acetatos, óxidos de polietileno, polialquileno glicóis e seus copolímeros e copolímeros em bloco),
- plasticizantes (por exemplo, polietileno glicóis, propileno glicol, glicerol, triacetina, triacetil citrato, dibutil ftalato),
- aprimoradores de penetração,
- estabilizantes (por exemplo, antioxidantes como, por exemplo, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, ascorbato de sódio, butil-hidróxianisole, butil-hidróxitolueno, propil galato),

- conservantes (por exemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloreto de benzalcônio, acetato de clorexidina, benzoato de sódio),
- corantes (por exemplo, pigmentos inorgânicos, como, por exemplo, óxidos de ferro, dióxido de titânio),
- aromatizantes, adoçantes, agentes mascaradores de sabor e/ou aroma.

[938] A presente invenção refere-se ainda a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção, convencionalmente em conjunto com um ou mais excipientes farmaceuticamente adequados, e a seu uso de acordo com a presente invenção.

Combinações

[939] De acordo com outro aspecto, a presente invenção fornece combinações farmacêuticas, em particular medicamentos, compreendendo pelo menos um composto de fórmula geral (I) da presente invenção e pelo menos um ou mais outros ingredientes ativos, em particular para o tratamento e / ou profilaxia de uma doença hiperproliferativa, um câncer.

[940] Particularmente, a presente invenção fornece uma combinação farmacêutica, que compreende:

- um ou mais primeiros ingredientes ativos, em particular compostos de fórmula geral (I) como definido acima, e
- um ou mais ingredientes ativos, em particular, uma doença hiperproliferativa, um câncer.

[941] O termo "combinação" na presente invenção é usado e conhecido por especialistas na técnica, sendo possível como uma combinação fixa, uma combinação não fixa ou kit de partes.

[942] Uma "combinação fixa" na presente invenção é usada como conhecido por especialistas na técnica e é definida como uma combinação na qual, por exemplo, um primeiro ingrediente ativo, como um ou mais compostos da fórmula geral (I) da presente invenção e outro ingrediente ativo estão presentes juntos em uma dosagem unitária ou em uma única entidade. Um exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica na qual um

primeiro ingrediente ativo e outro ingrediente ativo estão presentes na mistura para administração simultânea, como, por ex., em uma formulação. Outro exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica na qual um primeiro ingrediente ativo e outro ingrediente ativo citados estão presentes em uma unidade sem ser uma mistura.

[943] Uma combinação não fixa ou um "kit de partes" na presente invenção é usada como conhecido por especialistas na arte e é definida como uma combinação na qual um primeiro ingrediente ativo e outro ingrediente ativo estão presentes em mais de uma unidade. Um exemplo de uma combinação não fixa ou kit de partes é uma combinação na qual o primeiro ingrediente ativo e o outro ingrediente ativo estão separadamente presentes. É possível que os componentes da combinação não fixa ou do kit de partes possam ser administrados separadamente, sequencialmente, simultaneamente ou cronologicamente escalonados.

[944] Os compostos da presente invenção podem ser administrados como o agente farmacêutico isolado ou combinado com um ou mais ingredientes farmaceuticamente ativos onde a combinação não causa efeitos adversos inaceitáveis. A presente invenção também fornece essas combinações farmacêuticas. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser combinados com agentes anticâncer conhecidos, os referidos agentes anticâncer incluindo, mas não limitados a:

131I-chTNT, abarelix, abemaciclib, abiraterona, acalabrutinib, aclarubicina, adalimumab, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleucina, alectinib, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexil, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestral, anetol ditioletina, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, apalutamida, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsênio, asparaginase, atezolizumab, avelumab, axicabtagena ciloleucel, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, bosutinib,

buserelina, brentuximab vedotin, brigatinib, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato de cálcio, levofolinato de cálcio, capecitabina, capromab, carbamazepina, carboplatina, carboquona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, ceritinib, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cidofovir , cinacalcet, cisplatina, cladribina, ácido clodrônico, clofarabina, cobime tinib, copanlisib , crisantaspase, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, -depreotida, deslorelina, dianhydrogalactitol, dexrazoxano, cloreto dibrospidium, dianhydrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina + estrona, dronabinol, durvalumab, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptínio, elotuzumab, eltrombopag, enasidenib, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirrubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatina eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etoposido, everolimo, exemestano, fadrozole, fentanil, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, meglumina ácido gadotérico, gadoversetamida, gadoxetic ácido, nitrato de gálio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, fator estimulante de colônias de granulócitos, dicloridrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, sementes I-125, lansoprazol, ácido ibandrônico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improssulfan, indisetron, ácido incadrônico, mebutato de ingenol, inotuzumab ozogamicin, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecano, itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreotida, lansoprazol, lapatinib, isasocolina, lenalidomida, lenvatinibe, lenograstim,

lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lombina, lomustina, lonidamina, lutetium Lu 177 dotatate, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalano, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsaleno, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, midostaurina, mifumurtida, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, cloridrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, mvasi, nabilone, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, necitumumab, nedaplatina, nelarabina, neratinib, ácido neridrônico, netupitant/palonosetron, nivolumab,pentetreotide, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustine, nintedanib, niraparib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotida, ofatumumab, olaparib, olaratumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, osimertinib, oxaliplatin, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia gênica p53, paclitaxel, palbociclib, palifermina, semente de paládio-103, palonosetrona, ácido pamidrônico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetina beta (metoxi-PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferão alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexedo, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, polifosfato fosfato, polivinilpirrolidona + hialuronato de sódio, polissacarídeo-K, pomalidomida, ponatinibe, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolida rabeprazol, racotumomab, cloreto de rádio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustine, rasburicase, razoxane, refametinib, regorafenib, ribociclib, ácido risedrônico, etidronato de rênio-186, rituximabe, rolapitant, romidepsin, romiplostim, romurtide, rucaparib, samário (153Sm) lexidronam, sargramostim, sarilumab, satumomabe, secretina, siltuximabe,

sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfin, talimogene laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceloneína, tecnécio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC- [Tyr3] -octreotide, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, teniposide, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tisagenlecleucel, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumabe, trastuzumabe emtansina, treossulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoietina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozole, microesferas de vidro de ítrio-90, zinostatina, zimostatina stimaamer, ácido zoledrônico, zorubicina

[945] Com base nas técnicas laboratoriais padrões conhecidas na avaliação dos compostos úteis para o tratamento de doenças hiperproliferativas, mais particularmente câncer por testes de toxicidade padrão e ensaios farmacológicos padrão para determinação do tratamento das condições identificadas acima em mamíferos e pela comparação desses resultados com os resultados de ingredientes ativos ou medicamentos conhecidos que são usados para tratar essas condições, a dosagem eficaz dos compostos da presente invenção pode prontamente ser determinada para o tratamento de cada indicação desejada. A quantidade do ingrediente ativo a ser administrado no tratamento de uma dessas condições pode variar amplamente de acordo com essas considerações, como o composto particular e a unidade de dosagem empregada, o modo de administração, o período de tratamento, a idade e o sexo do paciente tratado e a natureza e a extensão da condição tratada.

[946] A quantidade total do ingrediente ativo a ser administrado geralmente varia de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 500 mg/kg de peso corporal por dia, particularmente cerca de 0,001 mg/kg a

cerca de 200 mg/kg de peso corporal por dia, e mais particularmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia. As programações de dosagem clinicamente úteis irá variar de dosagem de uma a três vezes por dia a uma vez a cada quatro semanas. Além disso, é possível que os "feriados de medicamento", nos quais o paciente não é dosado com uma droga por um determinado período, sejam benéficos ao equilíbrio geral entre o efeito farmacológico e a capacidade de tolerância. É possível que uma dosagem única contenha de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg do ingrediente ativo e pode ser administrada uma ou mais vezes por dia ou menos de uma vez ao dia. A dosagem diária média para administração por injeção, incluindo injeções intravenosas, intramusculares, subcutâneas e parenterais e o uso de técnicas de infusão serão preferencialmente de 0,01 a 200 mg/kg do peso corporal total. A administração da dosagem retal diária média preferencialmente será de 0,01 a 200 mg/kg do peso corporal total. A administração da dosagem vaginal diária média preferencialmente será de 0,01 a 200 mg/kg do peso corporal total. A administração da dosagem tópica média diária preferencialmente será de 0,1 a 200 mg administradas entre uma a quatro vezes ao dia. A concentração transdérmica será preferencialmente aquela exigida para manter uma dose diária de 0,01 a 200 mg/kg. A administração da dosagem de inalação diária média preferencialmente será de 0,01 a 100 mg/kg do peso corporal total. Para administração oral, o cronograma de dosagem pode ser uma ou duas vezes ou três vezes ao dia e é possível um intervalo de doses como referido acima para dosagem geral.

[947] É claro que a administração de dosagem inicial e continuada específica para cada paciente irá variar de acordo com a gravidade da condição conforme determinada pelo diagnosticador do atendimento, a atividade empregada no composto específico, a idade e a condição geral do paciente, o tempo de administração, a via de administração, a taxa de excreção da droga, as combinações da droga e similares. O modo de tratamento e o número de doses desejados de um composto da presente

invenção ou um sal aceitável farmaceuticamente ou seu éster ou composição podem ser verificados pelo especialista na arte usando testes de tratamento convencionais.

EXEMPLOS

SEÇÃO EXPERIMENTAL

[948] Formas de pico de NMR são explicada como aparecem nos espectros, os efeitos de ordem mais elevada possível não foram considerados.

[949] Os dados de ^{1}H NMR de compostos selecionados são listados na forma de listas de pico de ^{1}H NMR. A esse respeito, para cada pico de sinal do valor δ em ppm é fornecido, seguido pela intensidade do sinal, relatada entre parênteses. Os pares de intensidade do sinal do valor δ de diferentes picos são separados por vírgulas. Portanto, uma lista de picos é descrita pela forma geral: δ_1 (intensidade$_1$), δ_2 (intensidade$_2$), ... , δ_i (intensidade$_i$), ... , δ_n (intensidade$_n$).

[950] A intensidade de um sinal acentuado está correlacionada com a altura (em cm) do sinal em um espectro de NMR impresso. Quando comparados a outros sinais, esses dados podem ser correlacionados com as proporções reais da intensidade dos sinais. No caso de sinais amplos, mais de um pico, ou o centro do sinal juntamente com sua intensidade relativa, são mostrados, comparados ao sinal mais intenso exibido no espectro. Uma lista de picos ^{1}H-NMR é similar a uma leitura clássica de ^{1}H-NMR e, dessa forma, geralmente contém os picos listados na interpretação clássica de NMR. Além disso, similar a impressões clássicas de ^{1}H-NMR, as listas de picos podem mostrar sinais de solvente, sinais derivados de estereoisômeros do composto alvo em particular, picos de impurezas, picos de satélite ^{13}C e/ou bandas laterais por rotação. Os picos de estereoisômeros e/ou picos de impurezas geralmente são exibidos com uma intensidade menor comparada aos picos do composto alvo (por ex., com uma pureza de >90%). Esses estereoisômeros e/ou impurezas podem ser comuns para os processos de fabricação em particular e, portanto, seus picos podem ajudar a identificar uma reprodução do processo de fabricação tendo como base "impressões digitais

de subproduto". Um especialista, que calcula os picos do composto alvo pelos métodos conhecidos (MestReC, simulação ACD ou pelo uso de valores de expectativa avaliados de maneira empírica), pode isolar os picos do composto alvo conforme necessário, usando, como opção, filtros de intensidade adicionais. Esse tipo de operação seria similar à escolha de pico na interpretação clássica de ^{1}H-NMR. Uma descrição detalhada dos relatórios de dados de NMR na forma de listas de picos pode ser encontrada na publicação "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (cf. http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures, Banco de dados de Divulgação de Pesquisa nº 605005, 2014, 01 de agosto de 2014). Na rotina de escolha de pico, conforme descrito no número do banco de dados de divulgação de pesquisa 605005, o parâmetro "MinimumHeight" (altura mínima) pode ser ajustado entre 1% e 4%. Entretanto, dependendo da estrutura química e/ou dependendo da concentração do composto medido, pode ser razoável definir o parâmetro "MinimumHeight" <1%.

[951] Os nomes químicos foram gerados com o uso de ACD/software de nome da ACD/labs. Em alguns casos, os nomes geralmente aceitos de reagentes comercialmente disponíveis foram usados no lugar de ACD/nomes gerados pela nomenclatura.

[952] A tabela 1 a seguir lista as abreviações usadas neste parágrafo e na seção de Exemplos, quando não forem explicadas no corpo do texto. Outras abreviações têm seus significados habituais per se para o especialista.

Tabela 1: Abreviações

[α]	valor de rotação específico
EtOH	Etanol
THF	tetra-hidrofurano
DAD	Detector de matriz de diodos
δ	Deslocamento de NMR em ppm
d	dubleto (padrão de acoplamento NMR)
DMSO	dimetilsulfóxido
M	Molar ou massa molecular

ESI	ionização por electrospray (MS)
LiHMDS	Lítio 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida
LC-MS	cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa
m	multipleto (padrão de acoplamento NMR)
MS	espectrometria de massa
MHz	Megahertz
NMR	ressonância magnética nuclear
q	quarteto (padrão de acoplamento NMR)
R_t, Rt	tempo de retenção
RT	temperatura ambiente
s	singleto (padrão de acoplamento NMR)
t	tripleto (padrão de acoplamento NMR)
UPLC	Cromatografia líquida de altíssima eficiência
UV	ultravioleta
WL	comprimento de onda
DIPEA	N,N-diisopropietilamina
UPLC-MS	Espectrometria de massa por cromatografia líquida de altíssima eficiência
pH	Potencial de hidrogênio
MTBE	Metil tert-butil éter
EtOAc, EA	Acetato de etila
MeCN, ACN	Acetonitrila
Et	Etil
Me	Metil
Pr	Propil
AMC	Química medicinal automatizada
DMF	Dimetilformamido
MeOH	metanol
HOAc	Ácido acético
PE	Petróleo éter
DCM	diclorometano
J	constante de acoplamento (em espectros de NMR)
NaOMe	metóxido de sódio

NaOEt	etóxido de sódio
HCl	ácido clorídrico, cloreto de hidrogênio
aq.	aquoso
Pd/C	Paládio em carbono
IPA	Álcool isopropílico
v:v	proporção por volume

[953] Os vários aspectos da invenção descritos neste requerimento são ilustrados pelos exemplos a seguir que não pretendem limitar a invenção de maneira alguma.

[954] Os experimentos de teste do exemplo descritos aqui servem para ilustrar a presente invenção, que não está limitada aos exemplos fornecidos.

SEÇÃO EXPERIMENTAL - PARTE GERAL

[955] Todos os reagentes, para os quais a síntese não está descrita na parte experimental, estão comercialmente disponíveis ou são compostos conhecidos ou podem ser criados a partir dos compostos conhecidos pelos métodos conhecidos por um especialista na arte.

[956] Os compostos e intermediários produzidos de acordo com os métodos da invenção podem exigir purificação. A purificação dos compostos orgânicos é bem conhecida ao especialista na arte e pode haver várias maneiras de purificar o mesmo composto. Em alguns casos, a purificação pode não ser necessária. Em alguns casos, os compostos podem ser purificados por cristalização. Em alguns casos, as impurezas podem ser agitadas com o uso de um solvente adequado. Em alguns casos, os compostos podem ser purificados por cromatografia, particularmente cromatografia flash em coluna usando, por exemplo, cartuchos de sílica gel pré-embalados, por ex., cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® ou KP-NH® wm combinação com um sistema autopurificador Biotage (SP4® ou Isolera Four®) e eluentes, como, por ex., gradientes de hexano/acetato de etila ou DCM/metanol. Em alguns casos, os compostos podem ser purificados por HPLC preparatório com o uso, por exemplo, de um autopurificador Waters equipado com um detector de matriz de diodo e/ou espectrômetro de massa de

ionização por electrospray em conjunto com uma coluna de fase reversa pré-embalada e eluentes, como, por ex., gradientes de água e acetonitrila que podem conter aditivos, como, por ex., ácido trifluoroacético, ácido fórmico ou amônia aquosa.

[957] Em alguns casos, os métodos de purificação, conforme descritos acima, podem fornecer os compostos da presente invenção que possui uma funcionalidade básica ou acídica o suficiente na forma de um sal, como, por ex., no caso de um composto da presente invenção que seja básico o suficiente, um trifluoroacetato ou sal de formato, por exemplo, ou, no caso de um composto da presente invenção, que seja acídico o bastante, um sal de amônio, por exemplo. Um sal deste tipo pode ser transformado em sua base livre ou forma de ácido livre, respectivamente, por vários métodos conhecidos ao especialista na arte ou ser usado como sais nos ensaios biológicos subsequentes. Deve ser entendido que a forma específica (por ex., sal, base livre etc.) do composto da presente invenção seja isolado e conforme descrito neste documento não seja necessariamente a única forma na qual o composto citado pode ser aplicado a um ensaio biológico para quantificar a atividade biológica específica.

Procedimentos padrões de UPLC-MS

[958] O UPLC-MS analítico foi realizado conforme descrito abaixo. As massas (m/z) são relatadas com base na ionização por electrospray no modo positivo, a menos que o modo negativo seja indicado (ESI-). Na maioria dos casos, é usado o método 1. Caso contrário, é indicado.

SEÇÃO EXPERIMENTAL - PROCEDIMENTOS GERAIS

Métodos LC-MS analíticos:

Método 1:

[959] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluente A: água + 0,1 vol % ácido fórmico (99%), eluente B: acetonitrila, gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; fluxo de 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; varredura DAD: 210-400 nm.

Método 2:

[960] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluente A: água + 0,2 vol % aquosa amônia (32%), eluente B: acetonitrila, gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; fluxo 0,8 mL/min; temperatura: 60 °C; varredura DAD: 210-400 nm.

Método 3:

[961] Instrumento: Detector SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS; Coluna: Waters Atlantis dC18 3µm, 2,1 x 100 mm; eluente A: água + 0,1 % ácido fórmico (v/v), eluente B: acetonitrila + 0,1% ácido fórmico (v/v); gradiente: 0-5,00 min 5-100% B 5.00-5,40 min 100% B; fluxo: 0,6 mL/min; temperatura: 40°C; varredura PDA: 210 - 420 nm.

Método 4:

[962] Instrumento Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Coluna: Phenomenex Kinetix-XB C18 1,7µm, 2,1 x 100mm; eluente A: água + 0,1% ácido fórmico (v/v), eluente B: acetonitrila + 0,1% ácido fórmico (v/v); gradiente: 0-5,30 min 5-100% B, 5,30-5,80 min 100% B; fluxo: 0,6 mL/min; temperatura: 40 °C; varredura PDA: 200-400 nm.

Método 5:

[963] A cromatografia líquida em sequência/Espectrometria de massa (LC/MS) foi realizada em um módulo de separação Waters 2795 e detector de massa 3100 com uma coluna Waters Symmetry C18 (3,5 µm, 4,6 X 100 mm) com um gradiente de 0-100% CH_3CN em água por 2,5 min com ácido fórmico a 0,1% constante.

Métodos LC-MS preparatórios:

[964] Exceto se observado de outra forma, os compostos foram purificados com o uso de HPLC preparatório desencadeado por massa (Sistema de autopurificação Waters; Coluna: Waters XBridge C18 5µ 100x30mm; varredura DAD: 210-400 nm, fluxo: 150mL/min) ou HPLC preparatório desencadeado por UV (bomba: Labomatic HD-5000 ou HD-3000, cabeça HDK 280, módulo de gradiente de baixa pressão ND-B1000; válvula de injeção manual: Rheodyne 3725i038; detector: Knauer Azura UVD 2.15; coletor: Labomatic Labocol Vario-4000; coluna: Chromatorex RP C-18 10 µm, 125x30mm, fluxo: 70mL/min.)

[965] Condições ácidas: Eluente A: água + 0,1 vol-% ácido fórmico, Eluente B: acetonitrila + 0,1 vol-% ácido fórmico;

[966] Condições básicas: Eluente A: água + 0,2 Vol-% amônia aquosa (32%), Eluente B: acetonitrila;

SEÇÃO EXPERIMENTAL - PROCEDIMENTOS GERAIS

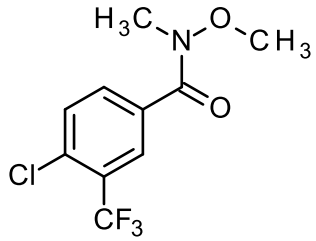
Detalhes gerais

[967] Todas as reações foram executadas sob atmosfera de nitrogênio (N_2). Todos os reagentes e solventes foram comprados de fornecedores comerciais e usados quando recebidos. Os espectros de ressonância magnética nuclear (NMR) foram registrados em um espectrômetro Bruker (300 ou 400 MHz ^{1}H, 75 ou 101 MHz ^{13}C). Os desvios químicos de prótons e carbono são relatados em ppm (δ) referenciado ao solvente NMR. Os dados são relatados como segue: desvios químicos, multiplicidade (br = amplo, s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto; constante(s) de acoplamento em Hz). A cromatografia flash foi realizada com o uso de Sílica gel de 40-60 µm (malha de 60 Å) em um Teledyne Isco Combiflash Rf ou um Biotage Isolera. A cromatografia de camada fina (TLC) analítica foi realizada em placas 60-F de sílica gel de 0,25 mm EM Reagent.

SEÇÃO EXPERIMENTAL– INTERMEDIÁRIOS

Intermediário 1

4-Cloro-N-metóxi-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida



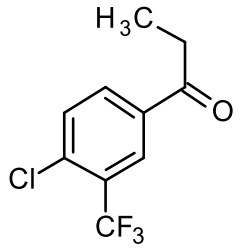
[968] Uma mistura de 15 g (66,7 mmol) de 4-cloro-3-trifluorometil ácido benzoico (CAS 1737-36-6) em 100 ml de DCM foi resfriada em um banho gelado antes da adição de 6,73 mL (80 mmol) de oxalil cloreto e uma gota de DMF. A reação foi agitada durante a noite, aquecendo até a temperatura ambiente antes da concentração e adição de $CHCl_3$ seguida pela concentração de (duas

vezes) para remover oxalil cloreto. O produto bruto foi dissolvido em 100 mL de CH_2Cl_2. Em um frasco separado, 7,14 g de N,O-dimetil-hidroxilamina HCl (73,3 mmol) foi adicionado a 100 mL de CH_2Cl_2 e 37 mL de Et_3N (266 mmol). Após a agitação durante 15 minutos, a mistura foi filtrada e adicionada à solução de cloreto de ácido, e a mistura foi agitada por 3 dias. A mistura da reação foi então transferida para um funil separatório, e o CH_2Cl_2 foi enxaguado com água, depois a solução aquosa de $NaHCO_3$, antes de secar e concentrar em um óleo. A cromatografia com 0-20% EtOAc em hexano rendeu 14,1 g do composto titular como um óleo (79%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). Massa 268 (M + 1)+.

Intermediário 2

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

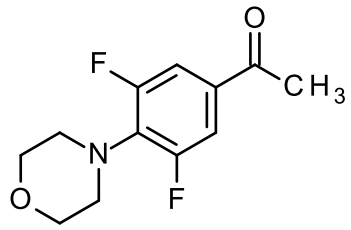


[969] 4-cloro-N-metóxi-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida (14,1 g, 52,6 mmol, Intermediário 1) foi dissolvido em 200 mL de THF e resfriado em um banho gelado antes da adição em gotas de 44 mL de solução de EtMgBr 3 M (132 mmol, éter). Uma vez que a adição foi concluída, o banho gelado foi interrompido, e a reação foi agitada por 3 h antes do resfriamento com um banho gelado e finalização com a solução de NH_4Cl. A mistura foi transferida a um funil separatório, EtOAc e água foram adicionados. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada até um sólido marrom-claro. A cromatografia com 0-10% EtOAc em hexano rendeu 10,1 g do produto como um sólido branco (81%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62,87.

Intermediário 3

1-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona



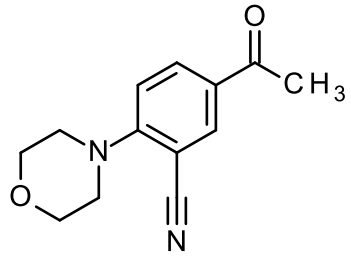
[970] Uma solução de morfolina (480 µL, 5,6 mmol) e 1-(3,4,5-trifluorofenil)etanona (440 mg, 2,53 mmol, CAS 220141-73-1) em N,N-diisopropiletilamina (660 µL, 3,8 mmol) foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para obter 560 mg (rendimento de 42 %) do composto titular desejado, que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[971] LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.491 (4.95), 2.496 (10.90), 2.500 (16.00), 2.505 (11.73), 2.509 (5.31), 2.597 (0.55), 3.224 (1.82), 3.230 (1.81), 3.236 (2.59), 3.244 (1.94), 3.247 (2.03), 3.328 (4.68), 3.681 (3.37), 3.693 (3.40), 3.705 (3.03), 7.584 (2.54), 7.587 (1.37), 7.589 (1.06), 7.609 (1.43), 7.612 (2.54).

Intermediário 4

5-Acetil-2-(morfolin-4-il)benzonitrila



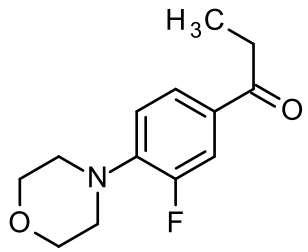
[972] Uma solução de morfolina (5,3 mL) e 5-acetil-2-fluorobenzonitrila (2,00 g, 12,3 mmol CAS: 288309-07-9) em N,N-diisopropiletilamina (6,4 mL) foi agitada a 100 °C durante a noite. Para elaboração, a mistura da reação foi concentrada em vácuo, diluída com água e extraída três vezes com acetato de

etila. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo, para obter 3,00 g (quant.) do composto titular desejado, que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[973] LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 231 $[M+H]^+$

Intermediário 5

1-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona

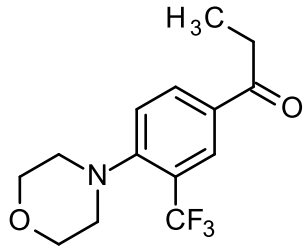


[974] Em um frasco de gargalo único de 1 L, foram adicionados 40 g de 3,4-difluoropropiofenona (235 mmol, CAS 23384-72-7), 400 mL de CH_3CN, 250 mL de morfolina (2,86 mol) e 50 mL de DIPEA (360 mmol), e a solução foi aquecida a 100 °C durante a noite. No dia seguinte a reação foi resfriada e concentrada. A mistura foi dissolvida em CH_2Cl_2 e enxaguada várias vezes com água, depois salmoura, e foi secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. A maior parte do produto bruto dissolvido em aprox. 1 L de hexano quente foi resfriada durante a noite. Após a filtração, mais cristais apareceram nos líquidos principais. Os líquidos principais foram concentrados e recristalizados a partir de hexano. Um total de 52,5 g de sólido branco seco foi obtido (94%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 4H), 3.26 – 3.17 (m, 4H), 2.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121,48. MS: 238 $[M+H]^+$

Intermediário 6

1-(4-Morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

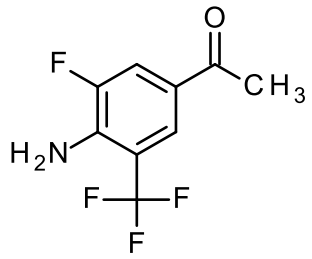


[975] Uma solução de 10 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (45 mmol, CAS 239107-27-8), 40 mL de morfolina (450 mmol) e 16 mL de DIPEA (90 mmol) foram aquecidos em temperatura de refluxo durante a noite. No dia seguinte, mais 20 mL de morfolina e 10 mL de DIPEA foram adicionados, e o aquecimento continuou por várias horas antes do resfriamento e da concentração. Água foi adicionada à mistura bruta da reação, que foi depois enxaguada várias vezes com CH_2Cl_2, as camadas de CH_2Cl_2 combinadas foram enxaguadas com salmoura, secadas e concentradas. A cromatografia com 0-20% EtOAc em hexano rendeu 6,0 g do produto como um sólido branco (46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60,02. MS: 288 (M + 1)+.

Intermediário 7

1-[4-Amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

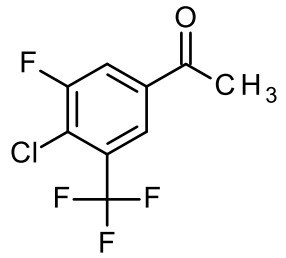


[976] A uma solução de 4-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzenamina (21,60 g, 83,7 mmol, CAS 875664-46-3), em 250 mL de 1,4-dioxano foram adicionados tributil(1-etóxivinil)estanano, 45,35 g (125,6 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 4.84 g (4,19 mmol). A mistura resultante foi agitada a 120 °C durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, 100 mL da solução de

ácido clorídrico (1 M) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por mais 4 horas. Após a conclusão da reação, a mistura da reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, água e secada com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (PE/EA = 5:1) para produzir 16,00 g (69,8%) do produto como um sólido amarelo. MS(ESIpos): m/z = 222 (M+H)+.

Intermediário 8

1-[4-Cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

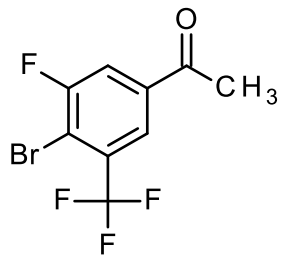


[977] A uma solução de 1-[4-amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona (15,80 g, 71,4 mmol, Intermediário 7) em 200 mL de acetonitrila foi adicionado cloreto de cobre(II), 12,49 g (92,9 mmol), nitrito de tert-butil, 9,58 g (92,9 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após a conclusão da reação, água gelada foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio, salmoura e secada em sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila: petróleo éter = 1: 20) para produzir 16.0 g (83,8 %) do produto como um óleo amarelo.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.26 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)

Intermediário 9

1-[4-Bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

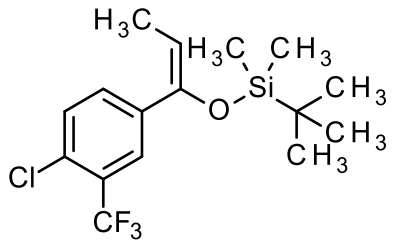


[978] A uma solução de 1-(4-amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etanona, 15,00 g (67,8 mmol, Intermediário 7), bromotriclorometano, 26,90 g (135,7 mmol) e nitrito de sódio, 23,40 g (339,1 mmol), em 300 mL de diclorometano/água (v:v = 1:1) foi adicionado HOAc, 81,46 g (1,4 mol), em uma porção. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após a conclusão da reação, a mistura da reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, água e secada com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (PE/EA = 10:1) para produzir 16,70 g (86%) do produto como um sólido amarelo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.09-8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)

Intermediário 10

(E)-tert-Butil((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano



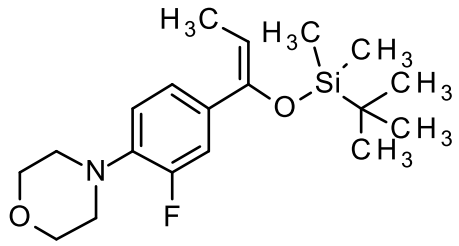
[979] 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (10,1 g, 42,6 mmol, Intermediário 2) foi dissolvido em 80 mL de THF e resfriado em um banho de gelo seco antes da adição de 42,6 mL (42,6 mmol) de lítio hexametildisilazano 1 N (em THF). Após 1 h, uma solução de 6,42 g de tert-butildimetilsilano (42,6 mmol) em 10 mL de THF foi adicionada em gotas, e a reação foi agitada, aquecendo até a temperatura ambiente. Após 3 dias, a mistura da

reação foi concentrada e hexano foi adicionado, e a mistura foi agitada por 30 min. antes de filtragem e concentração. A cromatografia com hexano em sílica gel pré-tratada com Et_3N produziu 11,2 g de produto (75%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62,68.

Intermediário 11

tert-Butil-[(E)-1-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enóxi]-dimetil-silano

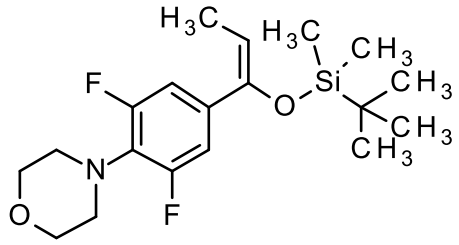


[980] Uma solução de 749 mg (3,16 mmol) 1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona (Intermediário 5) dissolvida em 10 mL de THF foi resfriada em um banho de gelado seco a -78 °C e a ela foram adicionados 3,16 mL (3,16 mmol) de uma solução THF 1 N THF de LiHMDS. Após agitação a frio por 1 h, uma solução de 476 mg (3,16 mmol) de tert-butildimetilsilil cloreto (tBDMSCl), dissolvida em 2 mL de THF, foi adicionada, e a solução foi agitada durante a noite, aquecendo até a temperatura ambiente. Após 2 d, ca. 50 mL de hexano foram adicionados, a mistura foi filtrada por um plugue curto de sílica gel pré-tratado com um pouco de Et_3N em hexano. Eluição com hexano e 5% EtOAc em hexano isolou 670 mg de óleo claro (60%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.86 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 4H), 3.17 – 3.05 (m, 4H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123,51.

Intermediário 12

tert-Butil-[(E)-1-(3,5-difluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enóxi]-dimetil-silano

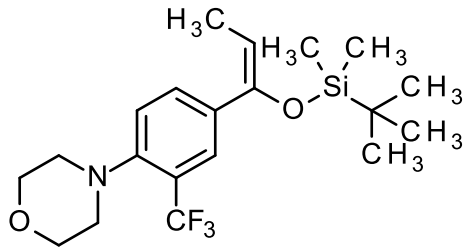


[981] Uma solução de 2,20 g (8,61 mmol) de 1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona (Intermediário 3) foi dissolvida em 20 mL de THF e resfriada com um banho gelado a -78 °C. A essa solução foram adicionados 8,61 mL (8,61 mmol) de uma solução de (THF) LiHMDS 1 N. A solução foi agitada a frio 1 hora antes da adição de 1,29 g (8,61 mmol) TBDMSCl, dissolvida em 10 mL THF, e o banho gelado foi removido, e a agitação continuou durante a noite. No dia seguinte, o hexano foi adicionado, e a mistura foi filtrada por um plugue curto de sílica gel pré-tratado com Et_3N em hexano. Eluição com hexano e EtOAc 5% em hexano isolou 2,94 g de produto (89%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 5.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,79.

Intermediário 13

(E)-4-(4-(1-((tert-Butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)morfolina



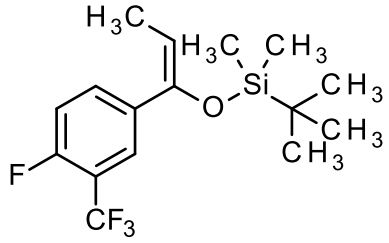
[982] Uma solução de 5,00 g (17,4 mmol) de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (Intermediário 6) foi dissolvida em 30 mL de THF e resfriada com um banho gelado a -78 °C. A essa solução foram adicionados 17,4 mL (17,4 mmol) de uma solução de (THF) LiHMDS 1 N. A solução foi agitada a frio 1 hora antes da adição de 2,62 g (17,4 mmol) TBDMSCl, dissolvida em 5 mL THF, e o banho gelado foi removido, e a agitação continuou

durante a noite. No dia seguinte, ca. 200 mL de hexano foram adicionados, e a mistura foi agitada várias horas antes da filtração e concentração. A cromatografia com 0-10% EtOAc em hexano em uma coluna pré-tratada com Et_3N produziu 4,87 g de produto como um óleo claro (70%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

Intermediário 14

(E)-tert-Butil((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano

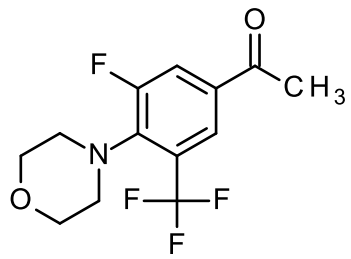


[983] Uma solução de 4-fluoro-3-trifluorometilpropiofenona (12 g, 55 mmol, CAS 239107-27-8) foi dissolvida em 60 mL de THF e resfriada em um banho gelado seco antes da adição de 60 mL (60 mmol) de lítio hexametildisilazano 1 N (em THF). Após 1 h, uma solução de 9,0 g de tert-butildimetilsilano (60 mmol) em 15 mL de THF foi adicionada, e a reação foi agitada, aquecendo até uma temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura da reação foi concentrada e agitada em 500 mL de hexano por 30 minutos antes da filtragem e concentração. A cromatografia com hexano em sílica gel pré-tratada com Et_3N produziu 15,3 g de produto (84%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.3, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.49 (d, J = 12.7 Hz), -116.85 (q, J = 12.8 Hz).

Intermediário 15

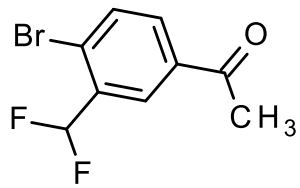
1-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona



[984] A uma solução de 1-(4-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etanona, 16,00 g (56,1 mmol, Intermediário 9, em 300 mL de tolueno foram adicionados morfolina, 9,78 g (112,3 mmol), carbonato de césio, 54,87 g (168,4 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, 2,57 g (2,8 mmol) e 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 1,75 g (2,8 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80 °C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento até a temperatura ambiente, foi adicionada água, e o produto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e secada em sulfato de sódio anídrico, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (PE/EA = 5:1) para produzir 10,10 g (58%) do produto como um óleo amarelo. MS(ESIpos): m/z = 292 (M+H)+.

Intermediário 16

1-[4-Bromo-3-(difluorometil)fenil]etan-1-ona

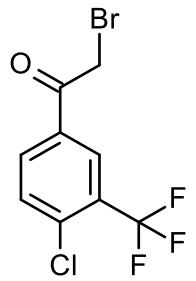


[985] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 7 a partir de 1-bromo-4-iodo-2-(trifluorometil)benzeno (CAS 1261496-16-5).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.18-8.10 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.40-7.03 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)

Intermediário 17

2-Bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona

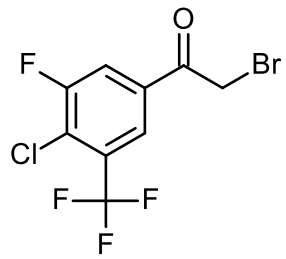


[986] 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,76 g, 16,9 mmol, CAS 129825-11-2) foi dissolvido em ácido acético (15,5 mL) e bromo (870 µL, 17 mmol) e brometo de hidrogênio (46 µL, 840 µmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi despejada em água gelada, ajustada ao pH 5 com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, o precipitado marrom foi filtrado, lavado com água e secado, para obter 3,50 g do composto titular bruto

[987] LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

Intermediário 18

2-Bromo-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

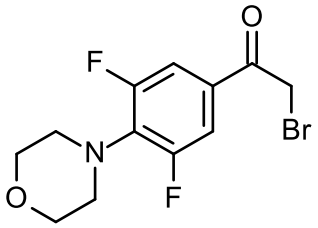


[988] A uma solução de 1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona (15,00 g, 62 mmol, Intermediário 8) em 300 mL de HOAc foi adicionado ácido hidrobrômico, 0,03 g (0,3 mmol), bromo, 8,97 g (56,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a conclusão da reação, água gelada foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo para produzir 18 g (bruto) do produto como um óleo amarelo.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.43-8.35 (m, 1H), 8.23-8.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H)

Intermediário 19

2-Bromo-1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona

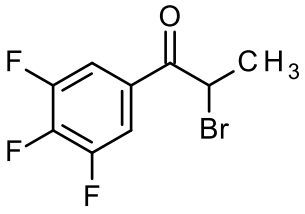


[989] 1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona (540 mg, 2,24 mmol, Intermediário 3) foi dissolvido em ácido acético (5,3 mL), e bromo (120 µL, 2,2 mmol) e brometo de hidrogênio (13 µL, 48 % de pureza, 110 µmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi despejada em água gelada, ajustada ao pH 5 com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio. O precipitado amarelo foi filtrado, lavado com água e secado para produzir 580 mg (81 % de rendimento) do composto titular bruto.

[990] LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Intermediário 20

(rac)-2-Bromo-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona



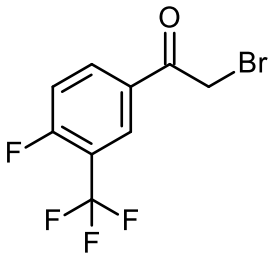
[991] 1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona (1,48 g, 7,87 mmol, CAS 220227-74-7) foi dissolvida em ácido acético (15 mL), e bromo (410 µL, 7,9 mmol) e brometo de hidrogênio (89 µL, 790 µmol, 48 % de pureza) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi despejada em água gelada, ajustada ao pH 5 com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi concentrada em vácuo para obter 1,6 g (quant.) do composto titular bruto.

[992] LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = massa não detectável.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.78 (d, J=6.34 Hz, 3 H) 5.85 (q, J=6.59 Hz, 1 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H).

Intermediário 21

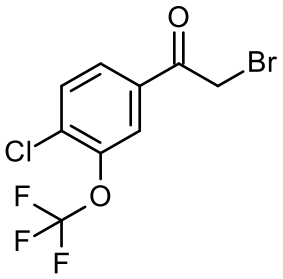
2-Bromo-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona



[993] 1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (380 µL, 100 % de pureza, 2,4 mmol, CAS 208173-24-4) foi dissolvido em ácido acético (3,7 mL) em temperatura ambiente. Bromo (120 µL, 100 % de pureza, 2,4 mmol) foi adicionado em gotas na mistura da reação, que foi agitada durante a noite, sua cor mudou de marrom para laranja. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e usada como material bruto na etapa seguinte.

Intermediário 22

2-Bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]etanona

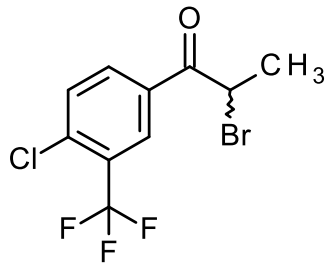


[994] 1-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]etanona (2,28 g, 9,56 mmol, CAS 886501-62-8) foi dissolvido em ácido acético (5,0 ml, 87 mmol) em temperatura ambiente. Bromo (490 µl, 9,6 mmol) e ácido hidrobrômico (54 µl, 48 % de pureza, 480 µmol) foram adicionados em gotas na mistura da reação, que foi agitada durante a noite, sua cor mudou e marrom para laranja. A mistura foi despejada em água gelada, ajustada ao pH5 com solução aquosa de carbonato de sódio e extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão

reduzida e obtidas como material bruto (2,80 g, 92 % de rendimento).

Intermediário 23

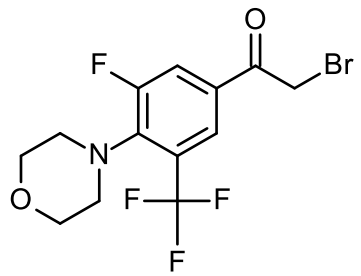
(rac)-2-Bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona



[995] 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (500 mg, 2,11 mmol, Intermediário 2) foi dissolvida em ácido acético (5 mL), e bromo (109 µL, 2,11 mmol) e brometo de hidrogênio (23,9 µL, 0,21 mmol, 48% de pureza) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi despejada em água gelada, ajustada ao pH 5 com $NaHCO_3$ aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada em $MgSO_4$ anídrico, filtrada e concentrada em vácuo para produzir 605 mg (86% de rendimento, 95% pureza) do composto titular como um óleo fluido amarelo-claro. LCMS (Método 3, 1.7 min) 95% @ Rt = 1.34 min, MS (ESIpos): m/z = massa não detectável ^1H NMR (500 MHz, Clorofórmio-d) δ 1.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 5.21 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

Intermediário 24

2-Bromo-1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

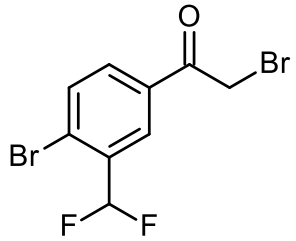


[996] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 19 a partir do Intermediário 15.

[997] MS(ESIpos): m/z = 370 (M+H)+.

Intermediário 25

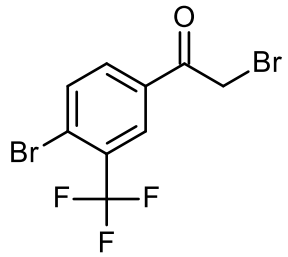
2-Bromo-1-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]etan-1-ona



[998] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 19 a partir do Intermediário 16.

Intermediário 26

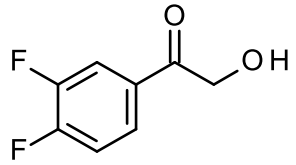
2-Bromo-1-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona



[999] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 19 a partir de 1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)etanona (CAS 120077-70-5).

Intermediário 27

1-(3,4-Difluorofenil)-2-hidróxietanona



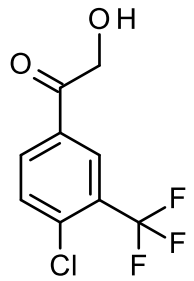
[1000] A uma solução de 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona (1,62 g, 6,89 mmol, CAS: 40706-98-7) em acetonitrila (9,3 mL), formato de sódio (563 mg, 8,27 mmol), bicarbonato de sódio (811 mg, 9,65 mmol) e água (4,4 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 24 horas a 65 °C. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. Todas as fases orgânicas coletadas foram evaporadas e secadas em vácuo. Purificação via cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, gradiente: 12 % -> 93 % de

acetato de etila) produziu o composto titular (450 mg, 38 % de rendimento).

[1001] LC-MS (Método 1): R_t =0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 173 $[M+H]^+$

Intermediário 28

1-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidróxietanona

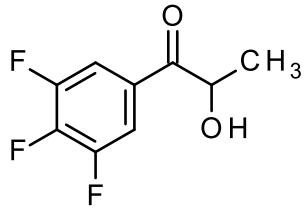


[1002] A uma solução de 2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (8,00 g, 26,5 mmol, Intermediário 17) em acetonitrila (23 mL), formato de sódio (1,8 g, 26,5 mmol), hidrogenocarbonato de sódio (2,23 g, 26,5 mmol) e água (8 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 4 horas a 65 °C. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. Todas as fases orgânicas coletadas foram evaporadas e secadas em vácuo. Purificação via cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, gradiente: 12 %--> 92 % de acetato de etila) produziu o composto titular (700 mg, 11 % de rendimento) em uma pureza de 67 %.

[1003] LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

Intermediário 29

(rac)-2-Hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona



[1004] A uma solução de (rac)-2-bromo-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona (2,00 g, 7,49 mmol, Intermediário 20) em acetonitrila (10 mL), formato de sódio (611 mg, 8,99 mmol), hidrogenocarbonato de sódio (881 mg, 10,5 mmol) e água

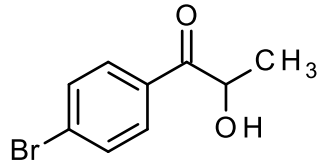
(4,8 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 24 horas a 65 °C. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. Todas as fases orgânicas coletadas foram evaporadas e secadas em vácuo. Purificação via cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, gradiente: 12 % -> 100 % acetato de etila) produziu o composto titular (1,62 g, quant.).

[1005] LC-MS (Método 2): R_t = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 203 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.261 (15.24), 1.278 (16.00), 2.518 (0.60), 2.523 (0.43), 4.981 (0.51), 4.998 (2.16), 5.015 (3.40), 5.031 (2.17), 5.048 (0.51), 5.579 (5.93), 5.595 (5.34), 7.899 (0.42), 7.909 (2.91), 7.916 (0.61), 7.926 (3.03), 7.931 (3.03), 7.941 (0.58), 7.948 (2.94), 7.958 (0.42).

Intermediário 30

(rac)-1-(4-Bromofenil)-2-hidróxipropan-1-ona

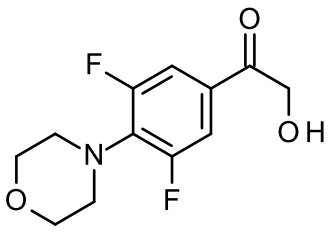


[1006] A uma solução de (rac)-2-bromo-1-(4-bromofenil)propan-1-ona (2,78 g, 9,52 mmol, CAS: 38786-67-3) em acetonitrila (13 mL), formato de sódio (777 mg, 11,4 mmol), hidrogenocarbonato de sódio (1,12 g, 13,3 mmol) e água (6,1 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 24 horas a 65 °C. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. Todas as fases orgânicas coletadas foram evaporadas e secadas em vácuo. Purificação via cromatografia em coluna (sílica gel, gradiente de hexano/acetato de etila: 2% --> 100% acetato de etila) produziu o composto titular (1,15 g, 53 % de rendimento).

[1007] LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

Intermediário 31

1-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidróxietanona

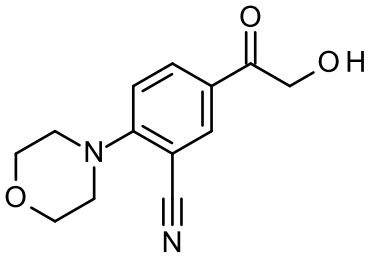


[1008] Uma solução de 2-bromo-1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona (580 mg, 50 % de pureza, 0,90 mmol, Intermediário 19) em acetonitrila (1,5 mL) e água (0,5 mL) foi agitada durante 1 hora em um frasco de micro-ondas. Em seguida, formato de sódio (61,6 mg, 0,906 mmol) e hidrogenocarbonato de sódio (76,1 mg, 0,906 mmol) foram adicionados e agitados durante 4 horas a 65 °C. A mistura da reação foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila. Todas as fases orgânicas coletadas foram evaporadas e secadas em vácuo. Purificação via cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, gradiente: 12 % -> 100 % de acetato de etila) produziu o composto titular, 60,0 mg (26 % de rendimento).

[1009] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Intermediário 32

5-(Hidróxiacetil)-2-(morfolin-4-il)benzonitrila



[1010] A uma solução de 5-acetil-2-(morfolin-4-il)benzonitrila (1,77 g, 7,68 mmol, Intermediário 4) em DMSO (36 mL) e água (7,4 mL) foi adicionado hidróxi(tosilóxi)iodo]benzeno (18,1 g, 46,1 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi diluída com água e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila,

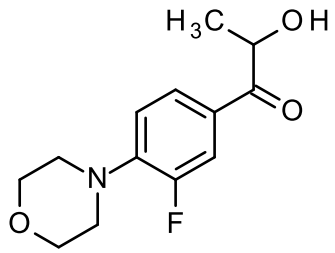
gradiente: 15 % -> 100 % de acetato de etila) produziu o composto titular, 570 mg (28 % de rendimento).

[1011] LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.71 - 3.81 (m, 4 H) 4.73 (d, J=5.83 Hz, 2 H) 5.12 (t, 1 H) 7.22 (d, J=8.87 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=8.87, 2.03 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=2.03 Hz, 1 H).

Intermediário 33

(rac)-1-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidróxipropan-1-ona.

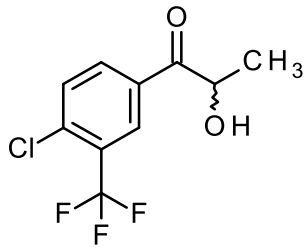


[1012] Seguindo um procedimento da documentação (Org. Lett. 2015, 17, 876), a 930 mg (3,91 mmol) de 1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona (Intermediário 5) dissolvido em 6 mL de DMSO seco foram adicionados 198 mg de iodo (0,782 mmol), e a reação foi aquecida a 60 °C durante a noite. No dia seguinte, a reação foi resfriada, foi adicionada água, e a mistura foi enxaguada várias vezes com EtOAc, as camadas combinadas de EtOAc foram enxaguadas com salmoura, secadas, concentradas e cromatografadas com 0-40% de EtOAc em hexano para isolar 240 mg do produto como um óleo amarelo que solidificou com o tempo (24%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.70 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,60. MS: 254 $[M+H]^+$

Intermediário 34

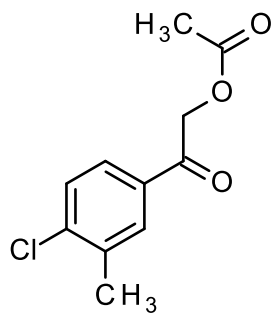
(rac)-1-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidróxipropan-1-ona



[1013] A uma solução de (rac)-2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (605 mg, 1,82 mmol, Intermediário 23) em MeCN (2,5 mL), formato de sódio (149 mg, 2,19 mmol), hidrogenocarbonato de sódio (214 mg, 2,55 mmol) e água (1,25 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 24 horas a 65 °C. A mistura da reação foi diluída com água (10 mL) e, em seguida, extraída com EtOAc (10 mL x 3). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com tiosulfato de sódio (sol. sat. aq. a 50% diluídas em H_2O), secadas em $MgSO_4$ anídrico, filtradas e secadas em vácuo para obter um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia Biotage Isolera™ (25 g KP-Sil, eluindo com heptanos-EtOAc, 1:0 a 1:1) para produzir 404,4 mg (67% de rendimento, >75% de pureza por NMR) do composto titular como um óleo amarelo-claro fluido. LCMS (Método 3, 1,7 min) 87% @ Rt = 1,10 min, MS (ESIpos): m/z = massa não detectável ^{1}H NMR (500 MHz, Clorofórmio-d) δ 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,08 - 5,18 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H) [contém 10% w/w de EtOAc e vestígio de heptano por NMR].

Intermediário 35

2-(4-Cloro-3-metilfenil)-2-oxoetil acetato



[1014] A uma solução de 2-bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona (247 mg, 998 µmol, CAS 205178-80-9) em DMF (4,0 mL) foram

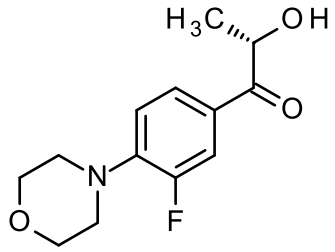
adicionados acetato de potássio (294 mg, 2,99 mmol) e iodeto de potássio (166 mg, 998 µmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi despejada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas em vácuo, para obter 200 mg (88 % de rendimento) do composto titular bruto.

[1015] LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,147 (16,00), 2,408 (9,14), 2,728 (1,85), 2,888 (2,32), 5,444 (9,67), 7,597 (1,85), 7,618 (2,27), 7,780 (0,91), 7,784 (0,96), 7,799 (0,71), 7,804 (0,79), 7,962 (1,48), 7,966 (1,38).

Intermediário 36

(S)-1-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidróxipropan-1-ona



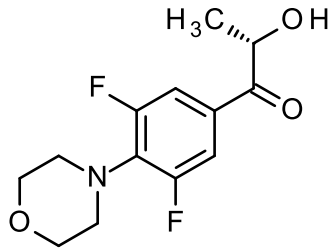
[1016] Seguindo um procedimento da documentação (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067) a 10 mL de tert-butanol e 10 mL de água foram adicionados 190 mg de metanossulfonamida e 2,7 g de AD-mix-α (Aldrich), e a mistura foi resfriada em um banho gelado antes da adição de 670 mg de tert-butil-[(E)-1-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enóxi]-dimetil-silano (Intermediário 11). A mistura foi mantida gelada durante várias horas e aquecida em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura foi resfriada em banho gelado, 2 g de sulfito de sódio foram adicionados e agitados durante 30 min. Água e EtOAc foram adicionados e o EtOAc separado, secado e concentrado. Cromatografia com EtOAc a 0-50% produziu 363 mg de sólido branco (75%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 – 7.56 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H),

3.77 (br s, 1H), 3.34 – 3.17 (m, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,60. MS: 254 $[M+H]^+$

Intermediário 37

(S)-1-(3,5-Difluoro-4-morfolinofenil)-2-hidróxipropan-1-ona

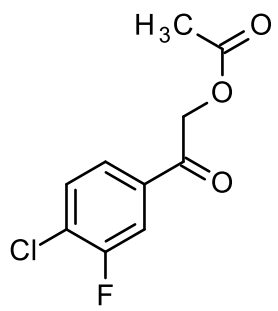


[1017] Seguindo um procedimento da documentação (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067) a 40 mL de água e 40 mL de tert-BuOH foram adicionados 11,2 g de AD-mix-α (Aldrich) e 760 mg de metanossulfonamida (8 mmol). A mistura foi resfriada em um banho gelado e foram adicionados 2,94 g de tert-butil-[(E)-1-(3,5-difluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enóxi]-dimetil-silano (7,95 mmol, Intermediário 12). A mistura foi mantida em um banho gelado durante várias horas antes do aquecimento em temperatura ambiente durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados, a camada de EtOAc foi secada, concentrada e cromatografada com 0-30% de EtOAc em hexano para produzir 1,68 g de óleo que solidificou com o assentamento (68%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.02 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119,20. MS: 272 $[M+H]^+$

Intermediário 38

2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil acetato



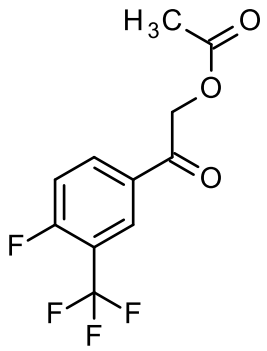
[1018] A uma solução de 2-bromo-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (5,20 g, 20,7 mmol, CAS 231297-62-4) em DMF (31 mL) foram

adicionados acetato de potássio (4,06 g, 41,4 mmol) e iodeto de potássio (3,43 g, 20,7 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi despejada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas em vácuo para obter 5,40 g (113 % de rendimento) do composto titular bruto.

[1019] LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

Intermediário 39

2-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetil acetato

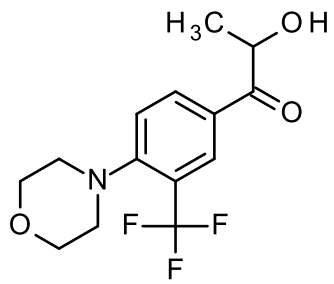


[1020] 2-Bromo-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (500 mg, 1,75 mmol, Intermediário 21) foi dissolvido em dimetil formamida (2,6 mL) sob nitrogênio, acetato de potássio (516 mg, 5,26 mmol) e iodeto de potássio (291 mg, 1,75 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi usado sem purificação adicional.

[1021] LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

Intermediário 40

(rac)-2-Hidróxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

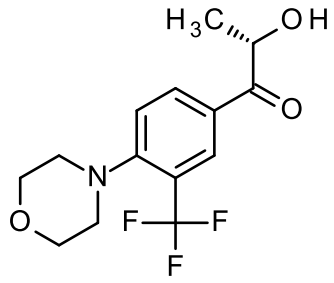


[1022] Uma solução de 200 mg de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (0,7 mmol, Intermediário 6) e 35 mg de iodo (0,035 mmol) foi aquecida a 60 °C durante a noite em 2 mL de DMSO. Após resfriamento, a mistura da reação foi transferida a um funil separatório. Água e EtOAc foram adicionados, a adição de solução de sulfito de sódio dissipou a maior parte da cor. A camada de EtOAc foi enxaguada com salmoura, secada, concentrada e cromatografada com 20-70% de EtOAc em hexano para produzir 104 mg de um óleo amarelo-claro (49%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.10 (q, J = 3.9 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59,94. Massa 304 (M + 1)+.

Intermediário 41

(S)-2-Hidróxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona



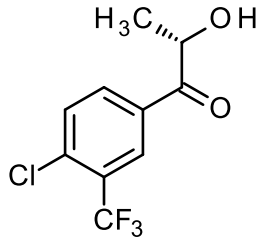
[1023] Seguindo um procedimento da documentação (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), a 50 mL de tert-butanol e 50 mL de água foi adicionado 1 g de metanossulfonamida e 14 g de AD-mix-□ (Aldrich), e a mistura foi resfriada em um banho de gelo antes da adição de 4,87 g de (E)-4-(4-(1-((tert-Butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-2-

(trifluorometil)fenil)morfolina (Intermediário 13). A mistura foi mantida gelada durante várias horas e aquecida em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura foi resfriada em um banho gelado, 10 g de sulfito de sódio foram adicionados e agitados durante 30 min. Água e EtOAc foram adicionados e o EtOAc foi separado, secado e concentrado. Cromatografia com EtOAc a 0-50% produziu 3,3 g de sólido branco (90%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59,94. MS: 304 (M + 1)+.

Intermediário 42

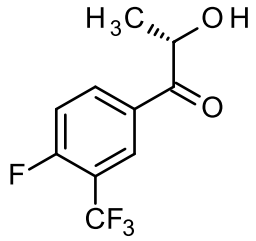
(S)-1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidróxipropan-1-ona



[1024] Seguindo um procedimento da documentação (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), a 150 mL de tert-butanol e 150 mL de água foram adicionados 3 g metanossulfonamida e 45 g de AD-mix-□(Aldrich), e a mistura foi resfriada em um banho gelado antes da adição de 11,2 g de (E)-tert-Butil((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano (31,9 mmol, Intermediário 10). A mistura foi mantida gelada durante várias horas e aquecida em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura foi resfriada em um banho de gelo, 30 g de sulfito de sódio foram adicionados e agitados durante 30 min. A mistura foi filtrada e água e EtOAc foram adicionados, e o EtOAc foi separado, secado e concentrado. Cromatografia com 0-25% de EtOAc produziu 5,2 g de óleo amarelo-claro (65%). Massa 253 (M + 1)+.

Intermediário 43

(S)-1-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidróxipropan-1-ona

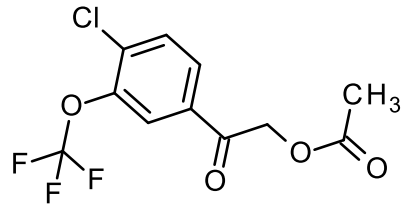


[1025] Seguindo um procedimento da documentação (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), a 90 mL de tert-butanol e 90 mL de água foi adicionado 1,8 g de metanossulfonamida e 26 g de AD-mix-□ (Aldrich), e a mistura foi resfriada em um banho de gelo antes da adição de 6,0 g de (E)-tert-Butil((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano (18 mmol, Intermediário 14). A mistura foi mantida gelada durante várias horas e aquecida em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura foi resfriada em um banho de gelo, 18 g de sulfito de sódio foi adicionado e agitado durante 30 min. Água e CH_2Cl_2 foram adicionados e o CH_2Cl_2 foi separado, secado e concentrado antes da cromatografia com EtOAc a 0-30% que produziu 3,5 g do produto como um óleo (82%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 8.3, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.78 (d, J = 12.5 Hz), -104.89 (q, J = 12.5 Hz). Massa 237 (M + 1)+.

Intermediário 44

2-[4-Cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-2-oxoetil acetato



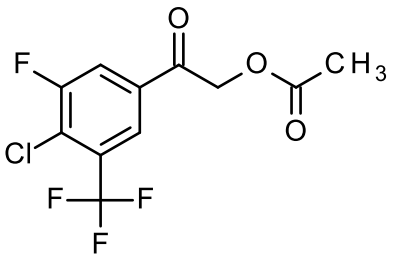
[1026] 2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]etanona (2,80 g, 8,82 mmol, Intermediário 22), foi dissolvido em acetonitrila (4,8 ml) sob nitrogênio, acetato de potássio (2,60 g, 26,5 mmol) e iodeto de potássio (1,46 g, 8,82 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila

três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto 2,50 g (96 % de rendimento) foi usado sem purificação adicional.

[1027] LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

Intermediário 45

2-[4-Cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetil acetato

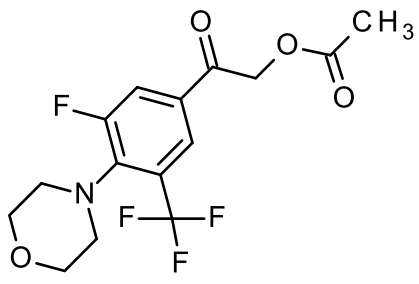


[1028] A uma solução de 2-bromo-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona (18 g, 56 mmol, Intermediário 18) em 200 mL de N,N-dimetilformamida foi adicionado acetato de potássio, 11,1 g (113 mmol), iodeto de potássio, 9,4 g (56,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a conclusão da reação, água gelada foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo para produzir 16,4 g (bruto) do produto como um óleo amarelo.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.39-8.31 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

Intermediário 46

2-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetil acetato

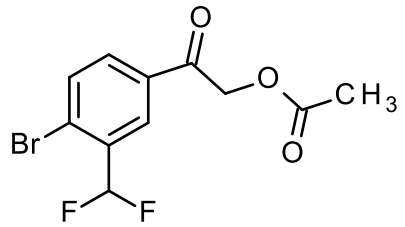


[1029] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 45 a partir do Intermediário 24.

[1030] MS(ESIpos): m/z = 350 (M+H)+.

Intermediário 47

2-[4-Bromo-3-(difluorometil)fenil]-2-oxoetil acetato

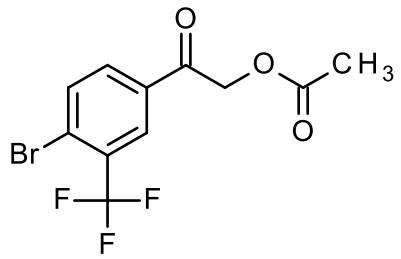


[1031] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 45 a partir do Intermediário 25.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.14 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 2H), 7.40-7.03 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

Intermediário 48

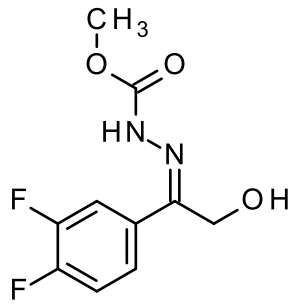
2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetil acetato



[1032] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 45 a partir do Intermediário 26.

Intermediário 49

Metil 2-[1-(3,4-difluorofenil)-2-hidróxietilideno]hidrazinacarboxilato



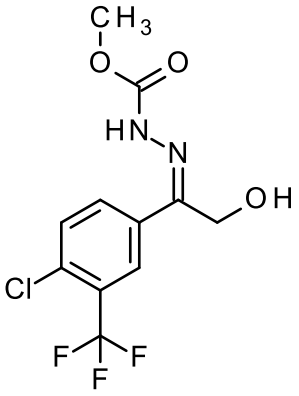
[1033] 1-(3,4-difluorofenil)-2-hidróxietanona (1,20 g, 6,97 mmol, Intermediário 27) foi dissolvido em metanol. Metil hidrazinacarboxilato (1,13 g, 12,5 mmol) e ácido clorídrico

aquoso (1N) foram adicionados até que o valor de pH 5,5 fosse alcançado. A mistura da reação foi agitada 5 horas em temperatura ambiente e concentrada em vácuo para obter o composto titular bruto (2,4 g, quant.), que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[1034] LC-MS (Método 1): R_t =0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

Intermediário 50

Metil 2-{1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidróxietilideno}hidrazinacarboxilato

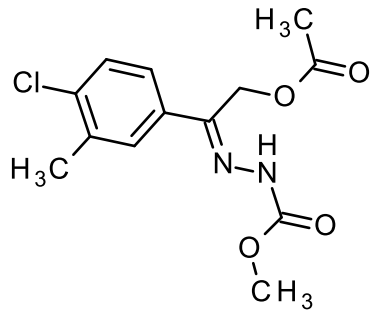


[1035] A uma solução de 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidróxietanona (700 mg, 2,93 mmol, Intermediário 28) em metanol (7,0 mL) foi adicionado metil hidrazinacarboxilato (396 mg, 4,40 mmol) e com ácido clorídrico aquoso (1N) um pH de 5,5 foi ajustado. A mistura da reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura da reação foi concentrada em vácuo para obter 1,2 g do composto titular bruto.

[1036] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

Intermediário 51

Metil 2-[2-(acetilóxi)-1-(4-cloro-3-metilfenil)etilideno]hidrazinacarboxilato

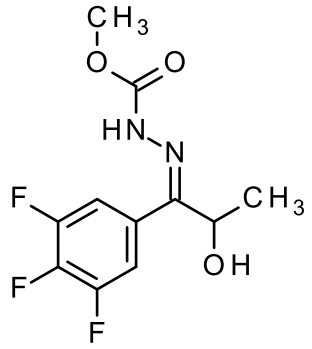


[1037] A uma solução de 2-(4-cloro-3-metilfenil)-2-oxoetil acetato (2,80 g, 12,4 mmol, Intermediário 35) em metanol (32,0 mL) foi adicionado metil hidrazinacarboxilato (1,78 g, 19,8 mmol), e um pH de 5,5 foi ajustado com ácido clorídrico aquoso (1N). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo para obter 3,6 g (98 % de rendimento) do composto titular bruto, que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[1038] LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Intermediário 52

(rac)-Metil 2-[2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilideno]hidrazinacarboxilato



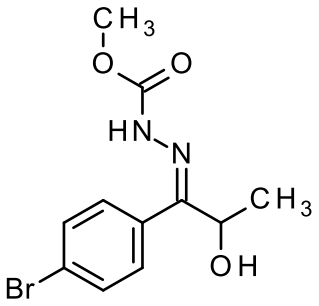
[1039] (rac)-2-Hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona (1,62 g, 7,94 mmol, Intermediário 29) foi dissolvido em metanol. Metil hidrazinacarboxilato (1,29 g, 14,3 mmol) e ácido clorídrico aquoso (1N) foram adicionados até que o valor de pH 5,5 fosse alcançado. A mistura da reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente e concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel,

hexano/acetato de etila, gradiente: 12 % --> 100 % acetato de etila) produziu o composto titular (950 mg, 43 % de rendimento).

[1040] LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 275 $[M-H]^-$

Intermediário 53

(rac)-Etil 2-[-1-(4-bromofenil)-2-hidróxipropilideno]hidrazinacarboxilato

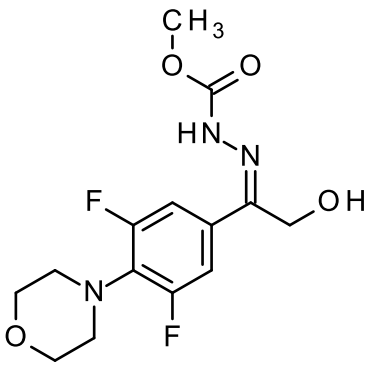


[1041] (rac)-1-(4-Bromofenil)-2-hidróxipropan-1-ona (1,15 g, 5,02 mmol, Intermediário 30) foi dissolvido em metanol. Metil hidrazinacarboxilato (814 mg, 9,04 mmol) e ácido clorídrico aquoso (1N) foram adicionados até que o valor de pH 5,5 fosse alcançado. A mistura da reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. Purificação via cromatografia em coluna (sílica gel, gradiente de hexano/acetato de etila: 2% --> 100% acetato de etila) produziu o composto titular (600 mg, 40 % de rendimento).

[1042] LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

Intermediário 54

MetIl 2-{1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidróxietilideno}hidrazinacarboxilato

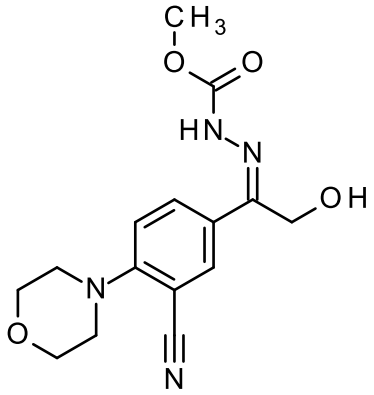


[1043] 1-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidróxietanona (460 mg, 1,79 mmol, Intermediário 31) foi dissolvido em metanol (4,0 mL). Metil hidrazinacarboxilato (290 mg, 3,22 mmol) e ácido clorídrico aquoso (18 µl, 1,0 M, 18 µmol) foram adicionados até que o valor de pH 5,5 fosse alcançado. A mistura da reação foi agitada durante 5 horas em temperatura ambiente e concentrada em vácuo para obter o composto titular bruto (30 mg, 5 % de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[1044] LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Intermediário 55

MetIl 2-{1-[3-ciano-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidróxietilideno}hidrazinacarboxilato

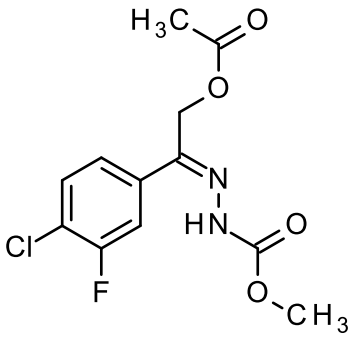


[1045] 5-(Hidróxiacetil)-2-(morfolin-4-il)benzonitrila (570 mg, 2,31 mmol, Intermediário 32) foi dissolvido em metanol. Metil hidrazinacarboxilato (375 mg, 4,17 mmol) e ácido clorídrico aquoso (1N) foram adicionados até que o valor de pH 5,5 fosse alcançado. A mistura da reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente e, em seguida, concentrada em vácuo para obter o composto titular bruto 600 mg (81 % de rendimento), que foi usado na etapa seguintes sem qualquer purificação adicional.

[1046] LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$

Intermediário 56

Metil 2-[2-(acetilóxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilideno]hidrazinacarboxilato

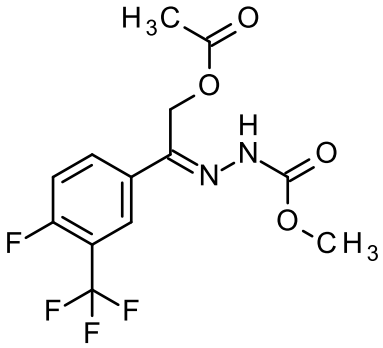


[1047] 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil acetato (5,40 g, 23,4 mmol, Intermediário 38) foi dissolvido em metanol (16 ml, 380 mmol). Metil hidrazinacarboxilato (3,80 g, 42,1 mmol) e ácido clorídrico aquoso (1N) foram adicionados até que o valor de pH 5,5 fosse alcançado. A mistura da reação foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente e concentrada em vácuo para obter o composto titular bruto (7 g, quant.), que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

[1048] LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

Intermediário 57

Metil (2)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazinacarboxilato

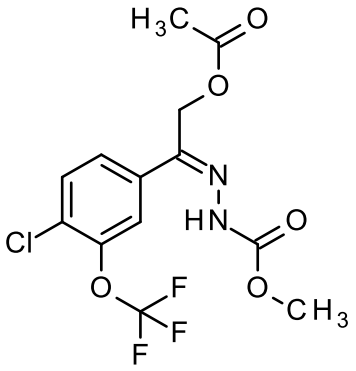


[1049] 2-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetil acetato (95,0 mg, 360 µmol, Intermediário 39) foi dissolvido em metanol (2,0 mL) e acidificado ao pH 5 com uso de ácido clorídrico aquoso (1M). Em seguida, metil hidrazinacarboxilato (32,4 mg, 360 µmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada 72 horas em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o material bruto foi usado sem purificação adicional.

[1050] LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

Intermediário 58

Metil (2)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]etilideno}hidrazina-carboxilato

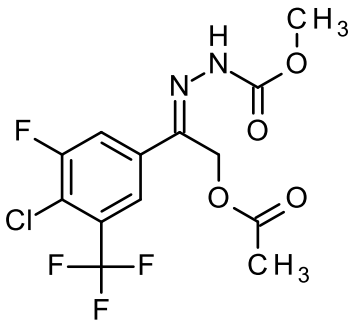


[1051] 2-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-2-oxoetil acetato (2,50 g, 8,43 mmol, Intermediário 44), foi dissolvido em metanol (11 ml, 270 mmol) e acidificado ao pH 5 com uso de ácido clorídrico aquoso (1M). Em seguida, metil hidrazinacarboxilato (1,37 g, 15,2 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o material bruto 2,2 g (71 % de rendimento) foi usado sem purificação adicional.

[1052] LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIneg): m/z = 367 $[M-H]^-$

Intermediário 59

Metil (2Z)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato

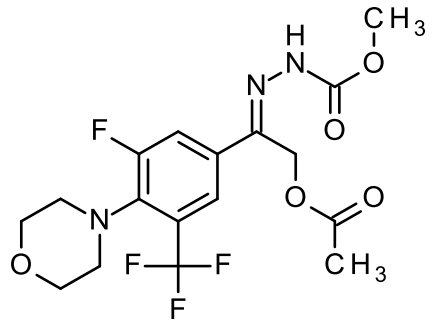


[1053] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 58 a partir do Intermediário 45.

MS (ESIpos):m/z = 371 (M+H)+

Intermediário 60

Metil (2Z)-2-{2-(acetilóxi)-1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato

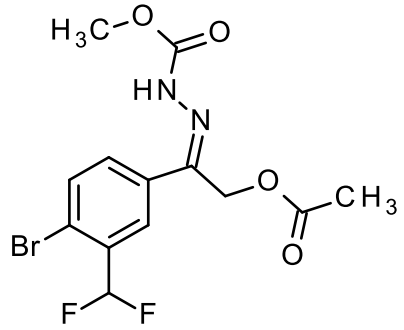


[1054] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 58 a partir do Intermediário 46.

[1055] MS(ESIpos): m/z = 422 (M+H)+.

Intermediário 61

Metil (2E)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato

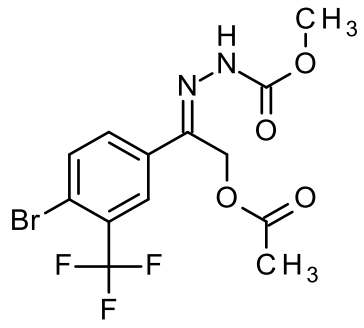


[1056] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 58 a partir do Intermediário 47.

[1057] MS (ESIpos): m/z = 379 [M+H]+.

Intermediário 62

Metil (2Z)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato

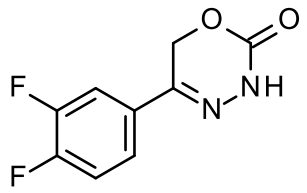


[1058] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Intermediário 58 a partir do Intermediário 48.

[1059] MS(ESIpos): m/z = 398 (M+H)+.

Intermediário 63

5-(3,4-Difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



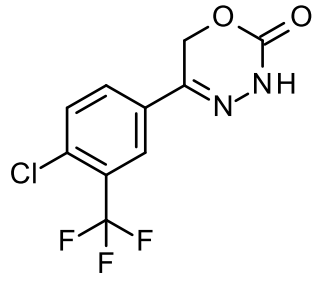
[1060] A uma solução de metil 2-[1-(3,4-difluorofenil)-2-hidróxietilideno]hidrazinacarboxilato (2,40 g, 9,83 mmol, Intermediário 49) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado carbonato de potássio (2,04 g, 14,7 mmol), e a mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e diluída com água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para obter 1,20 g (58 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1061] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.66), 2.518 (0.81), 2.523 (0.52), 5.354 (16.00), 7.514 (0.58), 7.535 (1.33), 7.539 (0.65), 7.555 (1.45), 7.561 (1.43), 7.568 (1.29), 7.572 (1.29), 7.580 (2.74), 7.585 (1.75), 7.595 (0.49), 7.607 (0.41), 7.747 (0.91), 7.752 (0.87), 7.767 (0.94), 7.772 (0.94), 7.778 (0.92), 7.782 (0.85), 7.798 (0.79), 7.801 (0.73), 11.168 (2.49).

Intermediário 64

5-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



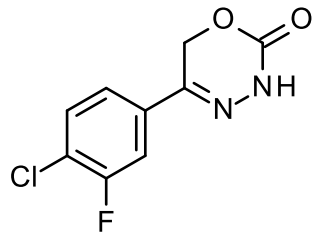
[1062] A uma solução de metil 2-{1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidróxietilideno}hidrazinacarboxilato (1,10 g, 3,54 mmol, Intermediário 50) em acetonitrila (9 mL) foi adicionado carbonato de potássio (489 mg, 3,54 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 horas a 60 °C. A mistura da reação foi diluída com água e concentrada em vácuo. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para obter 700 mg (71 % de rendimento, 90 % de pureza) do composto titular desejado.

[1063] LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (4.51), 2.518 (0.60), 2.523 (0.42), 5.427 (16.00), 7.827 (1.88), 7.848 (2.46), 7.979 (1.39), 7.984 (1.44), 8.000 (1.05), 8.005 (1.14), 8.081 (2.49), 8.087 (2.21), 11.267 (1.72).

Intermediário 65

5-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



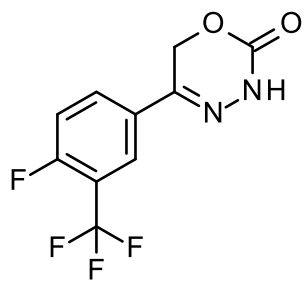
[1064] A uma solução de metil 2-[2-(acetilóxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilideno]hidrazinacarboxilato (4,15 g, 13,7 mmol, Intermediário 56) em etanol (21 ml) foi adicionado etanolato de sódio (7,7 ml, 21 % em EtOH, 21 mmol), e a mistura foi agitada a 17 h em temperatura ambiente. Água foi adicionada, o precipitado foi filtrado e secado para obter 1,60 g (51 % de rendimento) do composto titular.

[1065] LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (0.57), 5.361 (16.00), 7.571 (1.23), 7.575 (1.31), 7.593 (1.77), 7.597 (1.79), 7.675 (2.38), 7.695 (2.83), 7.716 (3.58), 7.720 (2.03), 7.742 (2.00), 7.747 (1.86), 11.223 (1.69).

Intermediário 66

5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



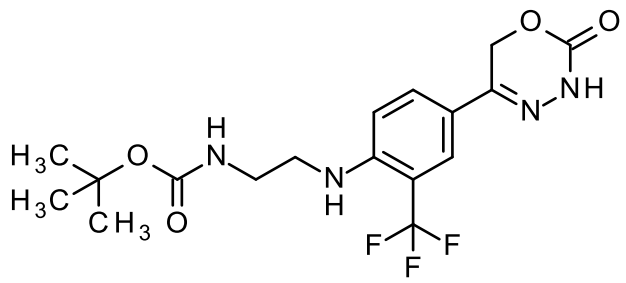
[1066] Metil (2)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazinacarboxilato (3,30 g, 9,81 mmol, Intermediário 57) foi suspenso em etanol (83 mL) sob nitrogênio, e solução de etilato de sódio em etanol (5,5 mL, 21 % de pureza, 15 mmol) foi adicionada. Foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura da reação foi diluída com solução saturada aquosa de cloreto de amônio e água e agitada por 1 hora. O produto precipitado foi filtrado. O bolo de filtro foi lavado com água e secado sob vácuo para produzir 2,50 g (95 % de pureza) do composto titular.

[1067] LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 261 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.228 (0.61), 1.246 (1.18), 1.264 (0.57), 2.327 (0.49), 2.669 (0.50), 4.164 (0.49), 4.181 (0.47), 4.631 (1.19), 5.421 (16.00), 7.617 (1.38), 7.640 (2.05), 7.665 (1.50), 8.028 (2.22), 8.045 (2.02), 8.060 (1.16), 8.066 (1.06), 8.072 (1.26), 8.081 (1.28), 8.088 (1.01), 8.094 (1.06), 11.215 (0.91).

Intermediário 67

tert-Butil {2-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil} carbamato



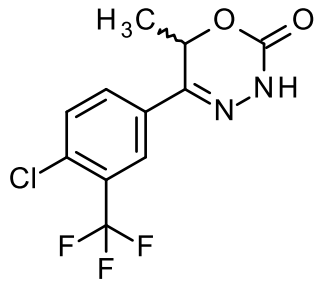
[1068] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (500 µl) e tert-butil (2-aminoetil)carbamato (200 µl, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C por 16 h. DMSO (2 ml) e água (0,5 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída três vezes com MTBE, e as fases orgânicas combinadas foram secadas em vácuo. O precipitado foi suspenso em diclorometano, filtrado e lavado com MTBE. O precipitado foi dissolvido em acetato de etila, lavado com solução saturada aquosa de amônio, as fases orgânicas foram concentradas em vácuo. O precipitado foi suspenso em MTBE, filtrado e lavado com MTBE e água. Após secagem em vácuo, 95,0 mg (95 % de pureza, 39 % de rendimento) do composto titular foram obtidos.

[1069] LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.376 (16.00), 2.518 (0.78), 2.522 (0.49), 3.137 (0.54), 3.152 (0.62), 3.247 (0.60), 3.261 (0.54), 5.299 (4.30), 6.043 (0.46), 6.916 (0.51), 6.939 (0.52), 7.051 (0.45), 7.733 (1.74), 7.752 (0.41), 10.884 (1.04).

Intermediário 68

(rac)-5-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



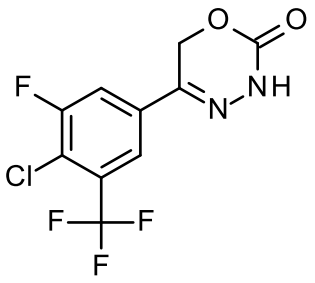
[1070] A uma solução de (rac)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidróxipropan-1-ona (400 mg, 1,19 mmol, Intermediário 34) em MeOH (1,2 mL) foi adicionado metil hidrazinocarboxilato (118 mg, 1,31 mmol) e solução aquosa de cloreto de hidrogênio 0,1M (2 gotas, 2,02 µmol). A mistura resultante foi aquecida em refluxo por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o material residual constituiu o azeótropo com MeOH (x2). Solução de NaOMe

metanólico recém-preparada [Na (109 mg, 4,75 mmol) consumida em MeOH (3,1 mL)] foi adicionada, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Solução adicional de NaOMe metanólico recém-preparada [Na (109 mg, 4,75 mmol) consumida em MeOH (3,1 mL)] foi adicionada, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por mais 2 horas. AcOH (506 µL, 8,84 mmol) foi adicionado, e a solução foi concentrada e particionada entre EtOAc e água. O EtOAc foi isolado, lavado com salmoura, secado em $MgSO_4$ anídrico, filtrado e concentrado em vácuo para obter um resíduo bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia em Biotage Isolera™ (25 g KP-Sil,eluindo com heptanos-EtOAc, 1:0 a 1:1). O sólido impuro obtido foi repurificado por cromatografia em Biotage Isolera™ (10 g KP-Sil, eluindo com heptanos-EtOAc, 1:0 a 1:1) para produzir o composto titular (185,7 mg, 49% de rendimento, 92% de pureza) como um sólido branco-sujo. LCMS (Método 3, 2 min.) 94% @ Temp. amb. = 1,14 min., MS (ESIpos): m/z = 292,8 (M+H)+ [ionização fraca] LCMS (Método 4, 7 min.) 92% @ Temp. amb. = 3,18 min, MS (ESIpos): m/z = 292,9 (M+H)+ [ionização fraca] ^{1}H NMR (500 MHz, Clorofórmio-d) δ 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (br. s, 1H). Análise quiral: Coluna: Celulose-3 25 cm, Fase móvel: 20% IPA : 80% CO_2, Taxa de fluxo: 4 mL/min., UV a 280 nm, tempo de execução: 7 min., íon neg. MS

[1071] LC-MS (Método 4, 7 min.): R_t = 3,18 min; MS (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

Intermediário 69

5-[4-Cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

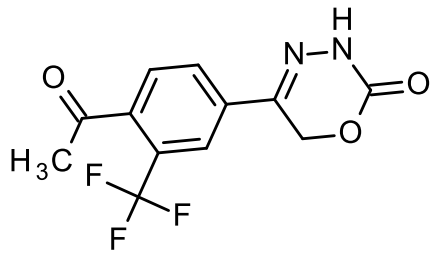


[1072] A uma solução de metil (2Z)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato) (20 g, 36% de pureza, Intermediário 59), em 200 mL de etanol, foi adicionado hidreto de sódio, 0,39 g (9,7 mmol, 60% de pureza), em seguida, a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 2 horas sob nitrogênio. Após conclusão da reação, a mistura foi acidificada até o pH=1 com HCl (1N). O solvente foi removido em vácuo diretamente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa C18. [Fase móvel A: Waters(0,1% NH4HCO3), Fase móvel B: ACN; Taxa de fluxo: 80 mL/min; Gradiente: 40% B a 70% B em 25 min.] para produzir 2,01 g (34,4%) do produto como um sólido branco.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.35 (br s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)

Intermediário 70

5-[4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



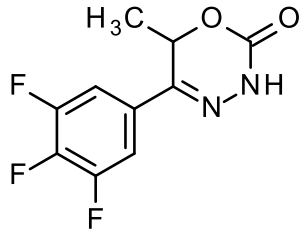
[1073] A uma solução de 5-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (500 mg, 1,5 mmol, Intermediário 78), em 30 mL de 1,4-dioxano foram adicionados tributil(1-etóxivinil)estanano, 838 mg (2,3 mmol), e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), 89 mg (0,08 mmol). A mistura resultante foi agitada a 110 °C durante a noite. Após resfriamento até a temperatura ambiente, 15 mL da solução de ácido clorídrico (1 M) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por mais 4 horas. Após a conclusão da reação, a mistura da reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, água e secada com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica gel (PE/EA = 3:1) para produzir 320 mg (65%) do produto como um sólido amarelo.

[1074] MS(ESIpos): m/z = 287 (M+H)+.

Intermediário 71

(rac)-6-Metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



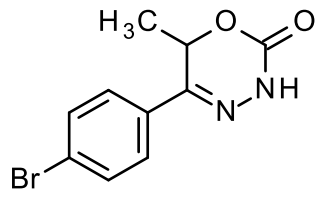
[1075] A uma solução de (rac)-metil 2-[2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilideno] hidrazinacarboxilato (95,0 mg, 344 µmol, Intermediário 52) em tolueno (2.0 mL) foi adicionado carbonato de potássio (143 mg, 1,03 mmol) e essa mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi diluído com diclorometano. O precipitado foi filtrado e lavado com diclorometano. O filtrado foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparatório para obter 5,00 mg (95 % de pureza, 6 % de rendimento) do composto titular.

[1076] LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.400 (16.00), 1.417 (15.92), 2.074 (1.45), 2.518 (9.20), 2.523 (6.26), 5.768 (1.18), 5.785 (4.51), 5.802 (4.43), 5.820 (1.15), 7.668 (0.50), 7.679 (3.67), 7.695 (3.93), 7.702 (4.09), 7.719 (3.89), 7.730 (0.53), 11.337 (5.65).

Intermediário 72

(rac)-5-(4-Bromofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



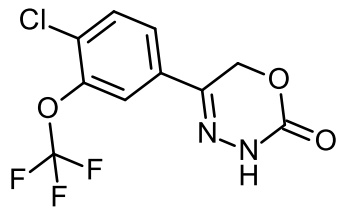
[1077] (rac)-Metil 2-[-1-(4-bromofenil)-2-hidróxipropilideno]hidrazinacarboxilato (600 mg, 1,99 mmol, Intermediário 53) e carbonato de potássio (826 mg, 5,98 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (9 mL), e a mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi diluído com diclorometano. O precipitado foi filtrado, e o filtrado foi concentrado em vácuo para obter 430 mg (95 % de pureza, 76 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1078] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIneg): m/z = 269 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.404 (14.54), 1.421 (14.87), 2.518 (1.89), 2.523 (1.26), 5.754 (1.10), 5.758 (0.51), 5.771 (4.34), 5.789 (4.17), 5.806 (1.06), 7.647 (0.53), 7.650 (2.93), 7.652 (2.17), 7.656 (1.32), 7.667 (2.22), 7.673 (16.00), 7.677 (3.81), 7.681 (3.98), 7.684 (15.37), 7.691 (2.09), 7.701 (1.39), 7.705 (2.06), 7.707 (2.93), 11.196 (1.47).

Intermediário 73

5-[4-Cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



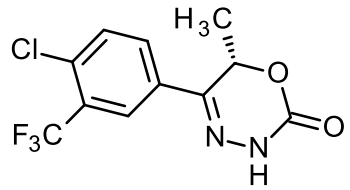
[1079] Metil (2)-2-{2-(acetilóxi)-1-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]etilideno}hidrazina-carboxilato (892 mg, 2,42 mmol, Intermediário 58) foi dissolvido em etanol (10 ml) e resfriado a 0 °C. Hidreto de sódio (290 mg, 60 % de pureza, 7,26 mmol) foi adicionado lentamente, e a mistura foi agitada a 0 °C por 10 minutos. O solvente foi removido em vácuo e água foi adicionada. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia para obter 160 mg (90 % de pureza, 20 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1080] LC-MS (Método 1): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 295 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,47), 1,172 (0,89), 1,190 (0,49), 1,987 (1,79), 2,518 (1,28), 2,523 (0,86), 4,034 (0,40), 5,393 (16,00), 7,734 (1,70), 7,739 (1,86), 7,755 (3,02), 7,760 (3,48), 7,803 (5,56), 7,825 (2,96), 7,844 (1,95), 7,848 (2,51), 7,851 (1,79), 11,245 (3,27).

Intermediário 74

(6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



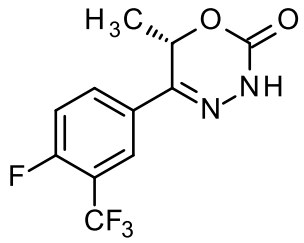
[1081] A 5,0 g de (S)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidróxipropan-1-ona (Intermediário 42) em 20 mL de MeOH foi adicionado 1,94 g de metil hidrazinacarboxilato (21,6 mmol) e 12 gotas de solução de HCl 0,1 N (J. Med. Chem. 1992, 35, 163) e a mistura foi aquecida em temperatura de refluxo por 1 hora. Após o resfriamento, a reação foi concentrada, MeOH foi adicionado e concentrado para remover HCl e água (duas vezes). A isso foi adicionada uma solução de NaOMe (2,26 g de Na (98,4 mmol) consumida em 60 mL de MeOH). Após 1 h 40 min., 5,9 mL de HOAc (98 mmol) foram adicionados, e a solução foi concentrada e particionada entre EtOAc e água. O EtOAc foi removido, secado e concentrado. A cromatografia com 0-20% EtOAc em hexano seguida pela recristalização de CH_2Cl_2 e hexano rendeu 3,55 g de produto como um sólido branco (62%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62,93. LC-MS (Método 5): Massa 293 (M + 1)+. Análise de SFC quiral (Coluna: ChiralPak AS-H, 250x4,6 mm, 5 um, Modificador de fase móvel: 100% Metanol, Gradiente: Metanol de 5 a 50% por 10 min., taxa de fluxo: 4 mL/min., Pressão posterior:

100 bar, Temperatura da coluna: 40 °C. A detecção de UV foi de 200-400 nm) apresentou tempo de retenção de enantiômeros separados a 5,54 e 5,95 min. em proporção 98,9:1,1.

Intermediário 75

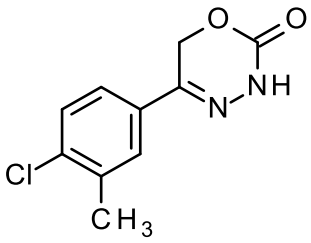
(6S)-5-(-[(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1082] A 3,4 g de (S)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidróxipropan-1-ona (14 mmol, Intermediário 43) em 15 mL de MeOH e 1,41 g de metil hidrazinacarboxilato (15,7 mmol) foram adicionadas 9 gotas de uma solução de HCI 0,1 N (J. Med. Chem. 1992, 35, 163) e a mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. Após o resfriamento, a reação foi concentrada, MeOH foi adicionado e concentrado para remover HCl e água (duas vezes). A isso foi adicionada uma solução de NaOMe (1,64 g de Na (71,5 mmol) consumida em 45 mL de MeOH). Após 2 horas, 4,3 mL de HOAc (72 mmol) foram adicionados, e a solução foi concentrada e particionada entre EtOAc e água. O EtOAc foi removido, secado e concentrado. A cromatografia com EtOAc a 10-40% em hexano produziu o produto como um óleo que solidificou após repouso durante a noite, 2,25 g (57%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.3, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.68 (d, J = 12.6 Hz), -110.74 (q, J = 12.7 Hz). LC-MS (Método 5): Massa 277 (M + 1)+.

Intermediário 76

5-(4-Cloro-3-metilfenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



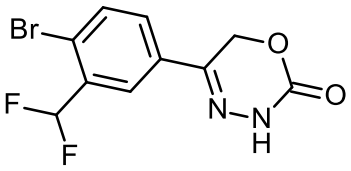
[1083] A uma solução de metil 2-[2-(acetilóxi)-1-(4-cloro-3-metilfenil)etilideno]hidrazina-carboxilato (3,60 g, 12,1 mmol, Intermediário 51) em acetonitrila (63 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,67 g, 12,1 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 horas a 50 °C. A mistura da reação foi diluída com água e concentrada em vácuo. O precipitado foi filtrado, lavado com água, agitado em MTBE, filtrado e secado para obter 500 mg (19 % de rendimento, 97 % de pureza) do composto titular desejado.

[1084] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.97), 2.363 (14.47), 2.518 (0.67), 2.522 (0.51), 5.344 (16.00), 7.485 (2.22), 7.506 (4.13), 7.548 (1.82), 7.553 (1.83), 7.569 (0.93), 7.574 (1.01), 7.701 (2.51), 7.705 (2.30), 11.114 (1.64).

Intermediário 77

5-[4-Bromo-3-(difluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

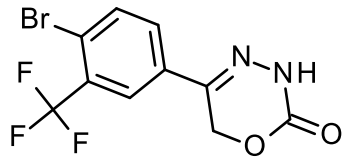


[1085] A uma solução de metil 2-(2-acetóxi-1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)etilideno)-hidrazinacarboxilato, 8 g (21,0 mmol, Intermediário 61), em 100 mL de etanol, foi adicionado hidreto de sódio, 0,8 g (33,3 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 3 horas. Após a conclusão da reação (monitorada por TLC), a mistura da reação foi diluída em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, água e secada com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi

purificado com cromatografia em coluna de sílica gel (petróleo éter: acetato de etila = 3:1) para produzir 4,2 g do produto, como um sólido amarelo. 100 mg foram purificados por HPLC Prep.[Coluna : Xbridge prep C18 5um 19*150m ; Fase móvel A: Waters(0,1% NH4HCO3), Fase móvel B: ACN; Taxa de fluxo: 20 ml/min; Gradiente: 30 % B a 55% B em 8 min.; 254 & 220 nm; t = 7,12 min] para produzir 44,4 mg de produto como um sólido branco. MS(ESIpos): m/z = 303 (M-H)+.

Intermediário 78

5-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



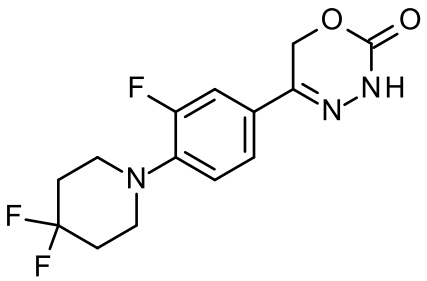
[1086] A uma solução de metil 2-(2-acetóxi-1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)etilideno)-hidrazinacarboxilato, 1,4 g (2,7 mmol, Intermediário 62), em 50 mL de etanol, foi adicionado hidreto de sódio, 0,2 g (4,1 mmol, 60% de pureza) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 2 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após conclusão da reação, o valor de pH foi ajustado para 6~7 com solução de cloreto de hidrogênio 1N, em seguida, água foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura secada em de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EA/PE = 1/1) para produzir 0,43 g (49 %) do produto como um sólido amarelo.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H)

SEÇÃO EXPERIMENTAL- EXEMPLOS

Exemplo 1

5-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



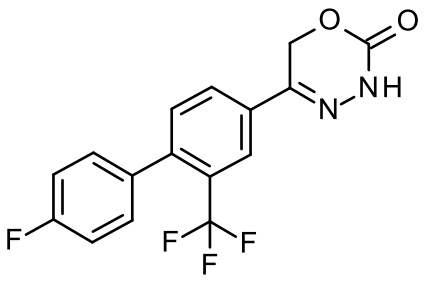
[1087] A uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (160 mg, 754 µmol, Intermediário 63) em N,N-diisopropiletilamina (530 µL, 3,1 mmol) foram adicionados 4,4-difluoropiperidina hidrocloreto (1:1) (357 mg, 2,26 mmol) e uma pequena quantidade de carbonato de cálcio. A mistura da reação foi agitada durante 6 dias a 110 °C. Em seguida, foi adicionada água, e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório para obter 25,0 mg (95 % de pureza, 10 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1088] LC-MS (Método 1): R_t =1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.069 (0.91), 2.074 (2.12), 2.082 (1.38), 2.104 (1.99), 2.118 (2.69), 2.132 (1.99), 2.153 (1.38), 2.166 (0.91), 2.518 (4.19), 2.523 (2.66), 3.206 (3.71), 3.221 (4.90), 3.234 (3.52), 5.307 (16.00), 7.126 (1.37), 7.148 (2.40), 7.170 (1.61), 7.448 (1.73), 7.453 (2.00), 7.469 (1.37), 7.475 (2.17), 7.482 (2.44), 7.487 (1.47), 7.517 (2.05), 7.523 (1.78), 11.025 (5.03).

Exemplo 3

5-[4'-Fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



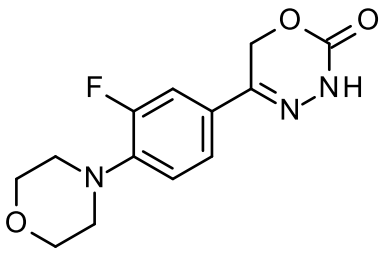
[1089] A 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 323 µmol, Intermediário 64), (4-fluorofenil)ácido borônico (45,2 mg, 323 µmol), carbonato de potássio (89,3 mg, 646 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (9,24 mg, 19,4 µmol) em 1,4-dioxano (830 µL) e água (250 µL) (atmosfera de nitrogênio) foi adicionado cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio(II) (7,62 mg, 9,69 µmol) e a mistura foi agitada durante 2 horas a 80 °C. A mistura da reação foi despejada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi diluído com DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para obter 39,0 mg (90 % de pureza, 32 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1090] LC-MS (Método 1): R_t =1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H)

Exemplo 4

5-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



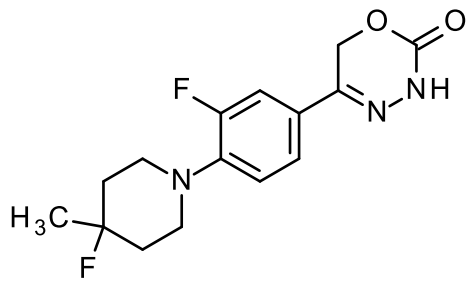
[1091] 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (160 mg, 754 µmol, Intermediário 63) em morfolina (3,3 ml, 38 mmol) foi agitado durante 18 horas a 110 °C. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, gradiente: 25 %-> 100 % de acetato de etila) para produzir o composto titular (47,0 mg, 21 % de rendimento) em uma pureza de 95 %.

[1092] LC-MS (Método 1): Rt = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 280 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.988 (0.44), 2.518 (1.55), 2.523 (1.03), 3.063 (4.44), 3.075 (5.51), 3.087 (4.72), 3.730 (4.99), 3.741 (5.47), 3.752 (4.67), 5.304 (16.00), 5.759 (0.42), 7.052 (1.25), 7.075 (2.47), 7.097 (1.51), 7.457 (1.53), 7.463 (2.35), 7.470 (2.13), 7.475 (2.25), 7.480 (1.82), 7.483 (1.59), 7.507 (2.04), 7.512 (1.63), 11.017 (4.58).

Exemplo 5

5-[3-Fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



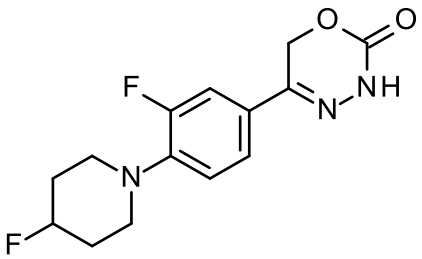
[1093] A uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (149 mg, 702 µmol, Intermediário 63) em N,N-diisopropiletilamina (490 µL, 2,8 mmol) foi adicionado 4-fluoro-4-metilpiperidina hidrocloreto (1:1) (216 mg, 1,40 mmol), e a mistura da reação foi agitada durante 3 dias a 100 °C. Em seguida, foi adicionada água, e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório para obter 39,0 mg (95 % de pureza, 17 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1094] LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (d, J=21.60 Hz, 3 H) 1.87 (m, 4 H) 2.90 - 3.06 (m, 2 H) 3.27 (m, J=12.42 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 11.00 (s, 1 H).

Exemplo 6

5-[3-Fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



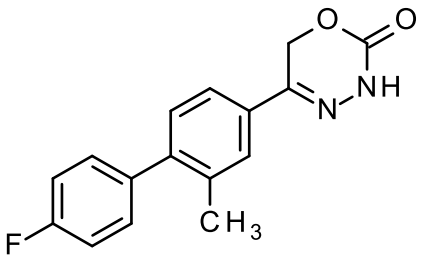
[1095] A uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (102 mg, 481 µmol, Intermediário 63) em N,N-diisopropiletilamina (330 µL, 1,9 mmol) foi adicionado 4-fluoropiperidina hidrocloreto (1:1) (134 mg, 962 µmol), e a mistura da reação foi agitada a 80 °C durante o final de semana. Em seguida, foi adicionada acetonitrila, e a mistura foi agitada a 90 °C durante o final de semana novamente. Em seguida, foi adicionado água, e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório para obter 20,0 mg (95 % de pureza, 13 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1096] LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.809 (0.47), 1.818 (0.74), 1.826 (0.82), 1.835 (1.03), 1.843 (1.16), 1.851 (1.22), 1.860 (0.99), 1.868 (1.02), 1.877 (0.69), 1.886 (0.41), 1.950 (0.61), 1.960 (0.64), 1.971 (0.74), 1.981 (0.63), 1.993 (0.47), 2.004 (0.69), 2.014 (0.75), 2.024 (0.63), 2.036 (0.73), 2.045 (0.62), 2.058 (0.46), 2.075 (5.42), 2.518 (2.16), 2.523 (1.42), 3.026 (0.83), 3.036 (1.01), 3.044 (0.97), 3.055 (1.64), 3.067 (1.34), 3.074 (1.35), 3.084 (1.06), 3.198 (1.12), 3.221 (1.46), 3.247 (0.76), 4.783 (0.50), 4.791 (0.63), 4.800 (0.48), 4.905 (0.50), 4.913 (0.62), 4.922 (0.49), 5.299 (16.00), 7.083 (0.99), 7.107 (2.27), 7.129 (1.56), 7.435 (1.65), 7.440 (2.08), 7.459 (4.84), 7.492 (2.10), 7.497 (1.72), 11.007 (4.72).

Exemplo 7

5-(4'-Fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



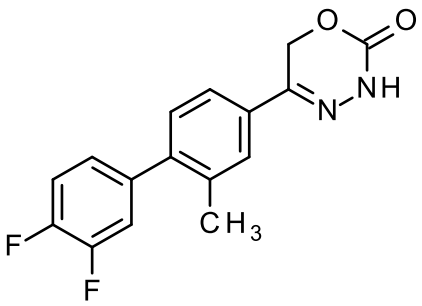
[1097] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76 de 4-fluorofenil)ácido borônico.

[1098] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.09 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)

Exemplo 8

5-(3',4'-Difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



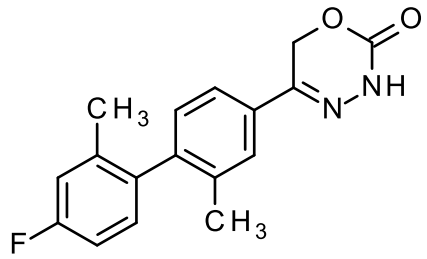
[1099] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

[1100] LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.85), 2.278 (15.36), 2.518 (1.87), 2.523 (1.22), 5.384 (16.00), 7.204 (0.69), 7.208 (0.73), 7.215 (0.75), 7.219 (0.89), 7.226 (0.88), 7.229 (0.87), 7.236 (0.80), 7.240 (0.65), 7.301 (3.13), 7.320 (3.58), 7.477 (0.97), 7.483 (1.70), 7.497 (1.08), 7.505 (2.78), 7.511 (1.94), 7.526 (1.78), 7.532 (2.39), 7.554 (0.81), 7.599 (1.61), 7.602 (1.77), 7.619 (1.34), 7.622 (1.60), 7.666 (3.03), 11.103 (4.86).

Exemplo 9

5-(4'-Fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



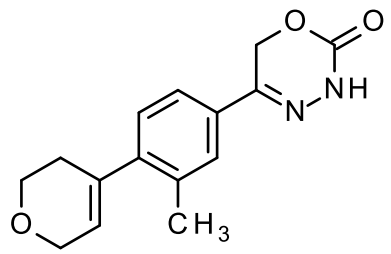
[1101] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

[1102] LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (0.74), 1.232 (0.71), 2.000 (16.00), 2.027 (14.86), 2.323 (0.49), 2.327 (0.66), 2.331 (0.50), 2.522 (3.19), 2.665 (0.49), 2.669 (0.66), 2.673 (0.50), 5.389 (13.67), 7.076 (1.45), 7.082 (1.74), 7.092 (2.67), 7.097 (1.77), 7.103 (2.09), 7.108 (2.77), 7.128 (0.46), 7.145 (2.99), 7.165 (3.29), 7.173 (1.61), 7.179 (1.47), 7.199 (1.43), 7.204 (1.39), 7.579 (1.67), 7.582 (1.73), 7.599 (1.52), 7.602 (1.62), 7.672 (3.16), 11.082 (4.13).

Exemplo 10

5-[4-(3,6-Di-hidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1103] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

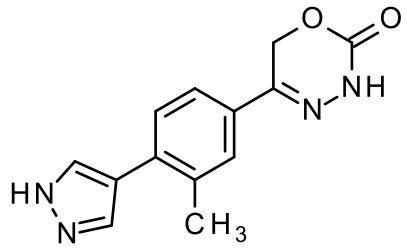
[1104] LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.266 (1.67), 2.273 (2.29), 2.278 (2.32), 2.284 (1.79), 2.291 (1.33), 2.304 (16.00), 2.518 (1.39), 2.523 (0.91), 3.798 (2.85), 3.812 (6.11), 3.825 (2.73),

4.182 (1.67), 4.188 (4.45), 4.195 (4.45), 4.202 (1.71), 5.334 (15.96), 5.675 (1.70), 5.678 (2.51), 5.682 (1.73), 7.174 (3.10), 7.193 (3.46), 7.495 (1.62), 7.499 (1.80), 7.515 (1.35), 7.520 (1.65), 7.553 (3.14), 11.038 (4.63).

Exemplo 11

5-[3-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



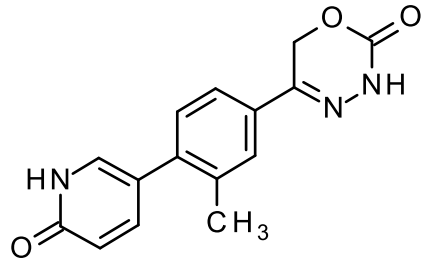
[1105] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

[1106] LC-MS (Método 2): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.80), 2.327 (0.48), 2.425 (16.00), 2.522 (1.35), 2.539 (1.74), 2.669 (0.43), 5.356 (14.98), 7.490 (2.11), 7.511 (4.61), 7.538 (2.33), 7.542 (2.46), 7.559 (0.99), 7.562 (1.17), 7.606 (3.22), 7.811 (0.62), 8.060 (0.61), 11.033 (5.10), 13.065 (0.47).

Exemplo 12

5-[3-Metil-4-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1107] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

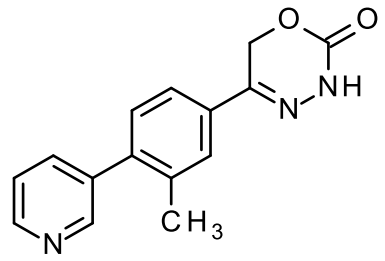
[1108] LC-MS (Método 2): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.052 (0.76), 1.070 (0.42), 2.073 (4.95), 2.251 (0.91), 2.299 (15.80), 2.322 (0.85), 2.327

(1.18), 2.518 (3.08), 2.523 (2.05), 2.539 (1.31), 2.665 (0.58), 2.669 (0.82), 2.673 (0.58), 5.363 (16.00), 6.385 (3.14), 6.408 (3.19), 7.273 (3.32), 7.293 (3.74), 7.392 (2.30), 7.398 (2.52), 7.504 (2.67), 7.511 (2.34), 7.528 (2.45), 7.535 (2.25), 7.555 (1.76), 7.559 (1.92), 7.576 (1.45), 7.580 (1.67), 7.626 (3.23), 7.629 (2.90), 11.073 (5.50).

Exemplo 13

5-[3-Metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



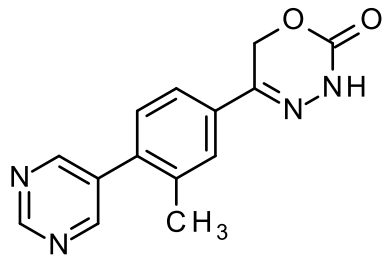
[1109] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

[1110] LC-MS (Método 1): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.881 (0.51), 0.897 (0.57), 1.149 (0.58), 1.154 (0.62), 1.166 (0.64), 1.171 (0.76), 1.190 (0.46), 1.232 (1.40), 1.237 (0.80), 1.245 (0.59), 1.249 (1.17), 1.254 (0.57), 1.987 (1.11), 2.286 (14.79), 2.518 (2.63), 2.522 (1.86), 3.565 (14.67), 5.395 (16.00), 6.302 (0.81), 6.552 (0.70), 6.926 (0.50), 7.339 (3.03), 7.359 (3.43), 7.478 (1.32), 7.480 (1.35), 7.490 (1.34), 7.492 (1.40), 7.498 (1.50), 7.500 (1.52), 7.510 (1.45), 7.512 (1.47), 7.632 (1.61), 7.636 (1.75), 7.652 (1.35), 7.656 (1.55), 7.700 (2.93), 7.703 (2.67), 7.821 (1.27), 7.825 (1.67), 7.831 (1.30), 7.841 (1.16), 7.846 (1.52), 7.851 (1.09), 8.589 (2.72), 8.594 (4.18), 8.598 (2.45), 8.606 (1.96), 8.609 (1.78), 11.112 (4.34).

Exemplo 14

5-[3-Metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



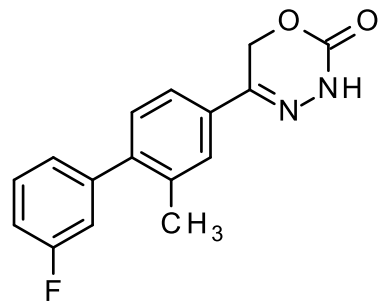
[1111] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

[1112] LC-MS (Método 2): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.319 (12.30), 2.332 (0.49), 2.518 (1.72), 2.523 (1.21), 2.669 (0.43), 5.403 (12.20), 7.419 (2.41), 7.439 (2.83), 7.663 (1.35), 7.667 (1.42), 7.683 (1.09), 7.686 (1.22), 7.730 (2.45), 8.899 (16.00), 9.229 (6.75), 11.138 (3.44).

Exemplo 15

5-(3'-Fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1113] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

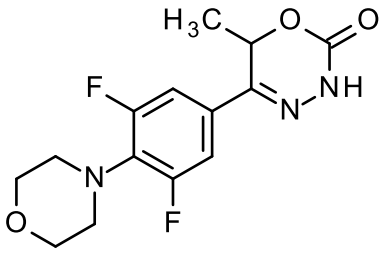
[1114] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (2.59), 2.281 (15.90), 2.518 (2.55), 2.523 (1.79), 5.387 (16.00), 7.195 (1.20), 7.197 (2.06), 7.200 (1.75), 7.212 (1.77), 7.215 (3.98), 7.219 (3.51), 7.228 (1.73), 7.234 (1.62), 7.237 (1.60), 7.240 (1.45), 7.245 (1.67), 7.250 (1.96), 7.257 (0.46), 7.305 (3.31), 7.325 (3.65), 7.476 (0.88), 7.492 (1.19), 7.494 (1.03), 7.499 (1.04), 7.503 (0.54), 7.506 (0.46), 7.511 (1.00), 7.514 (1.02), 7.517 (1.02),

7.533 (0.76), 7.603 (1.67), 7.607 (1.80), 7.623 (1.38), 7.627 (1.60), 7.670 (3.10), 11.099 (4.72).

Exemplo 17

(rac)-5-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



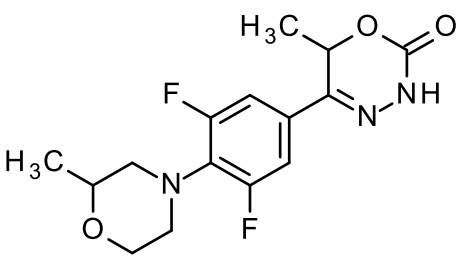
[1115] (rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (50,0 mg, 205 µmol, Intermediário 71) em morfolina (0,45 mL) foi agitado a 100 °C durante a noite. A mistura da reação que foi concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparatório produziu o composto titular, 15,0 mg (95 % de pureza, 22 % de rendimento).

[1116] LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.71), 1.380 (14.79), 1.397 (16.00), 1.411 (3.93), 2.075 (2.64), 2.332 (3.00), 2.336 (1.36), 2.518 (14.71), 2.523 (9.79), 2.673 (3.00), 2.678 (1.29), 3.069 (0.93), 3.079 (2.00), 3.090 (2.00), 3.170 (7.79), 3.181 (5.86), 3.675 (8.79), 3.686 (9.57), 3.698 (8.14), 3.735 (1.93), 3.747 (3.07), 3.758 (1.79), 5.730 (1.07), 5.748 (4.36), 5.765 (4.29), 5.783 (1.07), 5.805 (1.07), 5.823 (1.07), 7.167 (0.57), 7.185 (0.50), 7.386 (0.71), 7.394 (1.07), 7.409 (6.36), 7.437 (6.21), 7.452 (0.79), 7.460 (0.57), 11.198 (9.64).

Exemplo 18

5-{3,5-Difluoro-4-[2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Mistura de estereoisômeros)



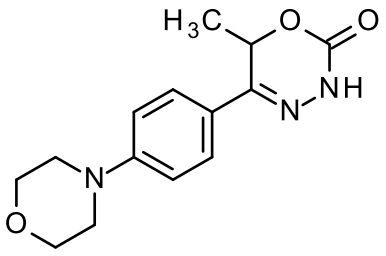
[1117] (rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 70 % de pureza, 287 µmol, Intermediário 71) e (rac)-2-metilmorfolina (87,0 mg, 860 µmol) foram dissolvidos em acetonitrila (1,0 mL), e a mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi extraído três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e purificadas por HPLC preparatório para obter 22,0 mg (95 % de pureza, 22 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1118] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.075 (15.75), 1.091 (16.00), 1.123 (3.56), 1.125 (3.68), 1.139 (3.64), 1.141 (3.72), 1.232 (0.45), 1.379 (13.42), 1.396 (14.69), 1.409 (5.24), 1.417 (1.51), 2.336 (0.82), 2.518 (14.28), 2.523 (9.17), 2.539 (1.72), 2.563 (0.45), 2.678 (0.82), 2.808 (1.06), 2.813 (0.94), 2.839 (1.84), 2.844 (1.35), 2.867 (1.47), 2.872 (1.39), 3.082 (0.70), 3.112 (2.21), 3.155 (2.91), 3.186 (1.88), 3.259 (0.45), 3.290 (0.86), 3.582 (0.78), 3.590 (1.02), 3.609 (2.46), 3.618 (2.25), 3.628 (1.47), 3.636 (2.01), 3.645 (1.96), 3.669 (1.23), 3.675 (1.23), 3.686 (0.53), 3.699 (0.82), 3.812 (1.96), 3.816 (1.64), 3.833 (1.27), 3.839 (1.60), 3.865 (0.74), 3.892 (0.57), 5.731 (0.94), 5.748 (3.72), 5.765 (3.76), 5.782 (1.06), 5.809 (1.02), 5.827 (0.98), 7.165 (0.70), 7.181 (0.74), 7.362 (0.41), 7.384 (0.78), 7.391 (1.15), 7.406 (5.77), 7.434 (5.57), 7.449 (0.74), 7.457 (0.49), 11.196 (9.70).

Exemplo 20

(rac)-6-Metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



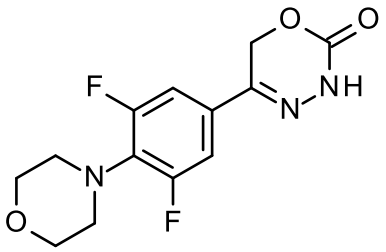
[1119] A (rac)-5-(4-bromofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (78,0 mg, 290 µmol, Intermediário 72) em THF (1,3 mL), morfolina (51 µL, 580 µmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropóxibifenil (6,76 mg, 14,5 µmol) (atmosfera de argônio) e finalmente lítio bis (trimetilsilil)amida (930 µL, 1,0 M, 930 µmol) e diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)(2-(2-aminoetil)fenil)paládio(II) (11,8 mg, 14,5 µmol) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 4 horas a 80 °C em um forno de micro-ondas. A mistura da reação foi diluída com metanol, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para obter 15,0 mg (95 % de pureza, 18 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1120] LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.357 (1.77), 1.384 (15.47), 1.402 (16.00), 1.419 (0.41), 2.318 (0.53), 2.456 (0.44), 2.461 (0.71), 2.466 (0.86), 2.470 (1.04), 2.518 (6.00), 2.523 (4.11), 2.660 (0.50), 3.140 (0.41), 3.152 (0.56), 3.164 (0.56), 3.186 (7.42), 3.198 (9.17), 3.211 (7.96), 3.718 (8.70), 3.731 (9.94), 3.743 (8.01), 5.695 (1.09), 5.712 (4.58), 5.729 (4.55), 5.746 (1.09), 6.973 (7.78), 6.996 (8.28), 7.596 (9.38), 7.619 (8.43), 10.895 (5.71).

Exemplo 21

5-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1121] Metil 2-{1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidróxietilideno}hidrazinacarboxilato (70,0 mg, 213 µmol, Intermediário 54) e carbonato de potássio (88,1 mg, 0,64 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (0,5 mL), e a mistura foi

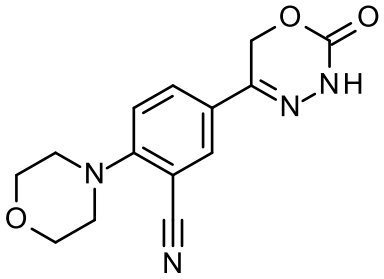
agitada durante 4 horas a 65 °C. A mistura da reação foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e purificadas por HPLC preparatório para obter 49,0 mg (95 % de pureza, 74 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1122] LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (2,47), 2,518 (7,37), 2,523 (5,54), 2,674 (0,72), 3,167 (5,67), 3,178 (4,32), 3,621 (0,42), 3,674 (6,41), 3,687 (7,16), 3,697 (5,99), 5,304 (16,00), 7,367 (0,58), 7,382 (3,99), 7,410 (3,94), 7,425 (0,58), 7,433 (0,42), 11,140 (4,55).

Exemplo 22

2-(Morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila



[1123] A uma solução de metil 2-{1-[3-ciano-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidróxietilideno}hidrazinacarboxilato (600 mg, 1,88 mmol, Intermediário 55) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (781 mg, 5,65 mmol), e a mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano. O precipitado foi filtrado para obter o composto titular 150 mg (95 % de pureza, 26 % de rendimento).

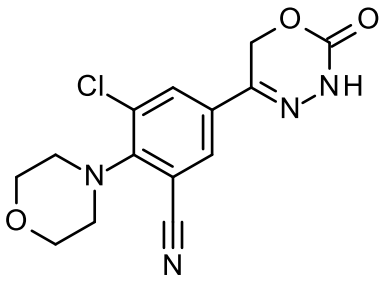
[1124] LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.44), 2.518 (1.22), 2.523 (0.84), 2.994 (3.48), 3.238 (4.31), 3.250 (5.44), 3.262 (4.75), 3.752 (5.00), 3.764 (5.40), 3.775 (4.58), 5.338 (16.00),

7.215 (3.21), 7.238 (3.38), 7.933 (2.04), 7.938 (2.41), 7.954 (1.74), 7.960 (2.39), 7.990 (4.64), 7.995 (3.60), 11.083 (4.34).

Exemplo 23

3-Cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila



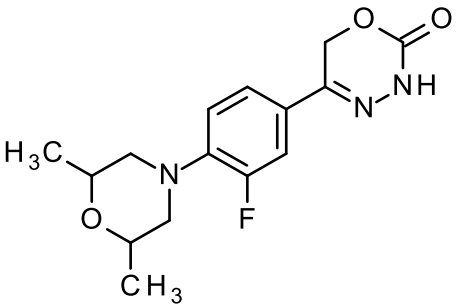
[1125] A uma solução de 2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila (60,0 mg, 210 µmol, Exemplo 22) em THF (2,1 mL) foi adicionado 1-cloropirrolidina-2,5-diona (30,8 mg, 231 µmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparatório para obter 14,0 mg (95 % de pureza, 20 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1126] LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.02), 2.523 (0.70), 3.323 (1.86), 3.328 (16.00), 3.345 (1.66), 3.730 (1.64), 3.741 (1.83), 3.752 (1.47), 5.353 (4.79), 7.998 (1.28), 8.003 (2.14), 8.019 (2.05), 8.024 (1.33), 11.224 (1.46).

Exemplo 24

5-{4-[2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1127] A uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (70,0 mg, 330 µmol, Intermediário 63) em

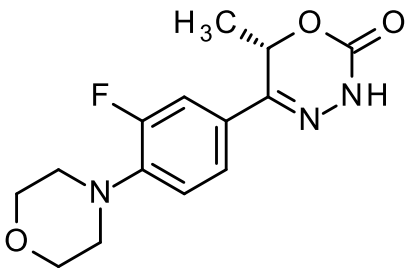
N,N-diisopropiletilamina (570 µL) foi adicionado 2,6-dimetilmorfolina (57,0 mg, 495 µmol), e a mistura da reação foi agitada durante 5 dias a 120 °C. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparatório para obter 6,00 mg (95 % de pureza, 6 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1128] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.115 (16.00), 1.131 (15.50), 1.209 (2.57), 1.225 (2.74), 2.075 (0.62), 2.336 (1.01), 2.383 (1.51), 2.412 (2.18), 2.439 (1.79), 2.518 (11.75), 2.523 (8.39), 2.678 (0.95), 3.359 (2.07), 3.717 (0.90), 3.722 (1.01), 3.732 (1.06), 3.738 (1.23), 3.742 (1.23), 3.748 (1.12), 3.758 (1.01), 3.764 (0.84), 5.303 (14.10), 5.348 (0.39), 7.044 (1.01), 7.067 (2.01), 7.089 (1.23), 7.445 (1.45), 7.450 (1.79), 7.463 (1.90), 7.467 (3.13), 7.499 (1.79), 7.504 (1.40), 11.010 (4.31).

Exemplo 25-1

(6S)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1129] Seguindo um procedimento da documentação (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), a 320 mg de 1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidróxipropan-1-ona (1,26 mmol, Intermediário 36) em 2 mL de EtOH e 2 gotas de HCI 0,1 N foram adicionados 113 mg (1,26 mmol) de metil hidrazinacarboxilato, e a mistura da reação foi aquecida em refluxo. Após 40 minutos, mais 11 mg de metil hidrazinacarboxilato foram adicionados, e o aquecimento continuou por outros 20 minutos. Após resfriamento, a mistura foi concentrada e mais MeOH seguido pela concentração foi feito duas vezes para remover a água e o ácido residuais. O produto bruto foi dissolvido em 1 mL de EtOH e para a mistura bruta foi

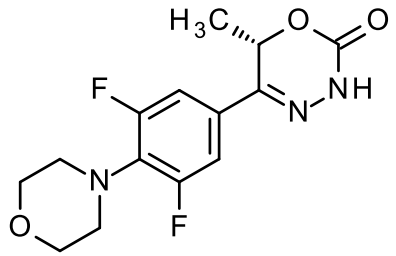
adicionada uma solução de NaOEt (289 mg de sódio consumidos em 4 mL de EtOH), e a mistura foi agitada durante 2 horas antes de ser filtrada. O sólido foi adicionado a uma mistura levemente acídica (HCl) água e EtOAc. A camada de EtOAc foi separada, secada e concentrada para produzir 125 mg (34%) do produto como um sólido branco-sujo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97 – 3.81 (m, 4H), 3.25 – 3.05 (m, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,67. LC-MS (Método 5): 294 $[M+H]^+$

[1130] A cromatografia SCF quiral separou os enantiômeros: Coluna: ChiralPak AS-H, 250x4,6 mm, 5 um, Modificador de fase móvel: 100% Metanol, Gradiente: Metanol de 5 a 50% por 10 minutos, taxa de fluxo: 4 mL/min., Pressão posterior: 100 bar, Temperatura da coluna: 40 °C. A detecção de UV foi de 200-400 nm. Tempos de retenção de enantiômeros separados: 6,58 e 6,92 min. A análise de produto com base em síntese enantiosseletiva mostrou uma proporção de 2,5 (6,58 min):97,5 (6,93 min).

Exemplo 25-2

(6S)-5-(3,5-Difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1131] Seguindo um procedimento da documentação (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), a 1 g de (S)-1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-2-hidróxipropan-1-ona (5,34 mmol, Intermediário 37) em 5 mL de MeOH e 3 gotas de HCl 0,1 N foram adicionados 481 mg de metil hidrazinacarboxilato (5,34 mmol), e a mistura da reação foi aquecida em refluxo 3 horas antes do resfriamento, concentração e duas vezes a adição de mais MeOH e concentração para remover água e HCl residuais. Pouco do produto bruto foi dissolvido em

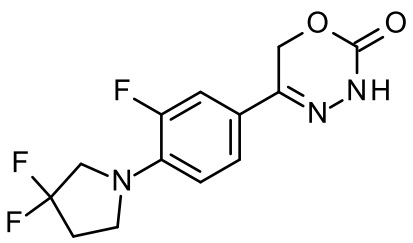
ca. 10 mL de MeOH, o sólido foi filtrado e enxaguado com MeOH, 935 mg de sólido foram coletados. Esse sólido foi agitado em 6 mL de EtOH e a ele foi adicionada uma solução de NaOEt (600 mg de Na consumidos em 15 mL de EtOH). Todos os sólidos foram rapidamente dissolvidos, mas após 30 min. o precipitado abundante apareceu e foi filtrado e enxaguado com EtOH frio. O sólido de 490 mg foi dissolvido em EtOAc, enxaguado com água levemente acídica (HCl), a camada de EtOAc é secada e concentrada até se obter 433 mg de produto sólido branco (51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 4H), 3.29 (s, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118,99. LC-

[1132] MS (Método 5): 312 $[M+H]^+$

[1133] A cromatografia SCF quiral separou os enantiômeros: Coluna: ChiralPak AS-H, 250x4,6 mm, 5 um, Modificador de fase móvel: 100% Metanol, Gradiente: Metanol de 5 a 50% por 10 minutos, taxa de fluxo: 4 mL/min., Pressão posterior: 100 bar, Temperatura da coluna: 40 °C. A detecção de UV foi de 200-400 nm. Tempos de retenção de enantiômeros separados: 5,77 e 5,92 min. A análise de produto com base em síntese enantiosseletiva mostrou apenas o pico de 5,92 min.

Exemplo 26

5-[4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1134] A uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 542 µmol, Intermediário 63) em N,N-diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) e acetonitrila (1,0 ml, 19 mmol) foram adicionados 3,3-difluoropirrolidina hidrocloreto (1:1) (233 mg, 1,63 mmol). A mistura da reação foi agitada por 16 h a 95 °C, depois, 10 em temperatura ambiente. Em

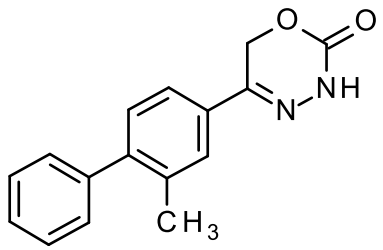
seguida, foi adicionado água, e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório para obter 25,0 mg (95 % de pureza, 15 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1135] LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.04), 2.440 (0.55), 2.459 (1.13), 2.477 (1.85), 2.518 (3.17), 2.522 (2.01), 2.530 (1.21), 2.549 (0.59), 3.593 (1.52), 3.596 (1.61), 3.611 (2.90), 3.615 (2.95), 3.629 (1.52), 3.632 (1.46), 3.802 (1.13), 3.808 (1.21), 3.835 (2.28), 3.842 (2.33), 3.869 (1.15), 3.875 (1.12), 5.283 (16.00), 6.811 (1.40), 6.833 (2.27), 6.856 (1.52), 7.407 (1.79), 7.412 (2.06), 7.428 (1.56), 7.433 (2.03), 7.450 (2.39), 7.455 (1.74), 7.488 (2.10), 7.493 (1.91), 10.945 (4.54).

Exemplo 27

5-(2-Metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



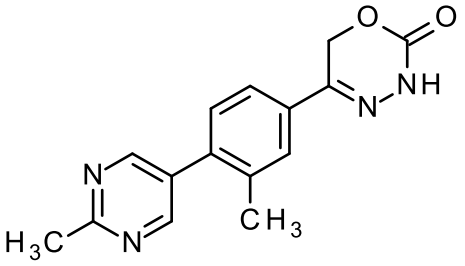
[1136] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

[1137] LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.273 (14.45), 2.518 (2.88), 2.522 (1.87), 5.385 (16.00), 7.279 (2.96), 7.299 (3.38), 7.350 (2.25), 7.353 (3.50), 7.357 (1.60), 7.364 (0.99), 7.370 (5.69), 7.374 (4.65), 7.383 (0.75), 7.388 (2.34), 7.395 (0.58), 7.404 (1.42), 7.407 (1.78), 7.411 (0.82), 7.445 (3.64), 7.449 (1.40), 7.461 (2.34), 7.464 (4.34), 7.469 (1.00), 7.478 (0.65), 7.482 (1.54), 7.485 (0.91), 7.596 (1.46), 7.599 (1.58), 7.615 (1.21), 7.619 (1.47), 7.661 (2.73), 7.665 (2.41), 11.083 (4.11).

Exemplo 28

5-[3-Metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



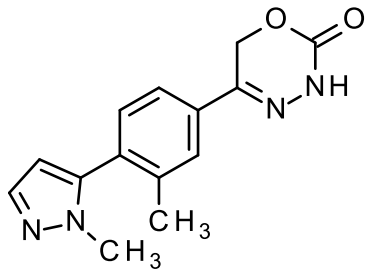
[1138] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Exemplo 3 com base no Intermediário 76.

[1139] LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (0.60), 2.309 (14.06), 2.322 (0.90), 2.327 (1.04), 2.332 (0.75), 2.517 (3.94), 2.522 (2.64), 2.665 (0.81), 2.669 (1.16), 2.674 (1.14), 2.684 (16.00), 5.396 (12.61), 7.384 (2.72), 7.404 (3.11), 7.645 (1.46), 7.649 (1.64), 7.665 (1.20), 7.669 (1.43), 7.713 (2.82), 8.762 (14.78), 11.125 (4.23).

Exemplo 29

5-[3-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1140] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 76.

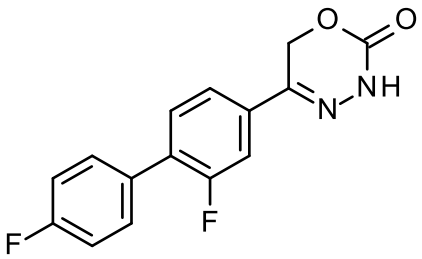
[1141] LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,180 (10,00), 2,518 (1,44), 2,522 (0,92), 3,607 (16,00), 5,396 (9,67), 6,307 (3,52), 6,311 (3,58), 7,347 (1,98), 7,367 (2,26), 7,509 (3,43), 7,513 (3,50),

7,622 (1,08), 7,626 (1,14), 7,642 (0,91), 7,646 (1,00), 7,717 (1,97), 11,136 (2,85).

Exemplo 30

5-(2,4'-Difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



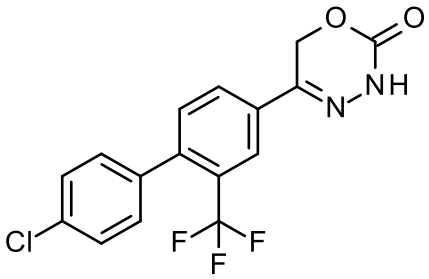
[1142] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1143] LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.62), 2.523 (1.13), 5.402 (16.00), 7.322 (3.02), 7.327 (0.94), 7.338 (1.15), 7.344 (6.59), 7.350 (1.08), 7.361 (0.99), 7.366 (3.44), 7.615 (0.62), 7.627 (1.86), 7.634 (4.89), 7.637 (3.92), 7.644 (5.15), 7.650 (6.98), 7.658 (1.19), 7.664 (3.32), 7.667 (3.42), 11.200 (4.60).

Exemplo 31

5-[4'-Cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1144] A 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (107 mg, 384 µmol, Intermediário 64), 2-(4-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (137 mg, 576 µmol), carbonato de potássio (106 mg, 768 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (11,0 mg, 23,0 µmol) em 1,4-dioxano (990 µl) e água (300 µl) (atmosfera de nitrogênio) foi adicionado cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-

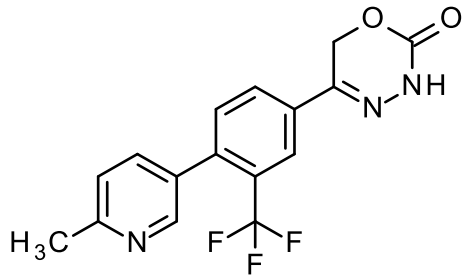
triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II) (9,06 mg, 11,5 µmol) e a mistura foi agitada durante 2 horas a 80 °C. A mistura da reação foi despejada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas com um filtro resistente a água e concentradas em vácuo. O resíduo foi diluído com DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para obter 41,0 mg (95 % de pureza, 29 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1145] LC-MS (Método 1): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos) m/z = 355 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 5.47 (s, 2H)

Exemplo 32

5-[4-(6-Metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1146] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95.0 mg, 341 µmol, Intermediário 64), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (112 mg, 511 µmol), carbonato de potássio (94,2 mg, 682 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,75 mg, 20,5 µmol) foram suspensos em 870 µL de 1,4-dioxano e 260 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,05 mg, 10,2 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas

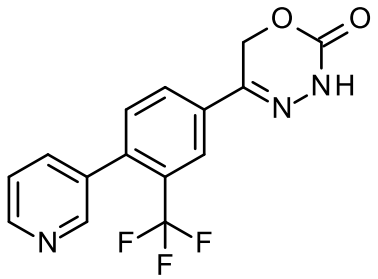
combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 21,0 mg (95 % de pureza, 17 % de rendimento) do composto titular.

[1147] LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.23), 2.327 (0.93), 2.331 (0.67), 2.518 (3.71), 2.523 (2.56), 2.539 (16.00), 2.669 (0.92), 2.673 (0.67), 5.477 (14.23), 7.357 (2.41), 7.377 (2.68), 7.545 (2.26), 7.566 (2.43), 7.660 (1.42), 7.666 (1.42), 7.680 (1.24), 7.686 (1.25), 8.029 (1.51), 8.033 (1.59), 8.049 (1.34), 8.052 (1.48), 8.128 (3.04), 8.133 (2.84), 8.396 (2.36), 8.401 (2.32), 11.260 (4.73).

Exemplo 33

5-[4-(Piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1148] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (86.0 mg, 309 µmol, Intermediário 64), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (94,9 mg, 463 µmol), carbonato de potássio (85,3 mg, 617 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (8,83 mg, 18,5 µmol) foram suspensos em 790 µL de 1,4-dioxano e 240 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (7,29 mg, 9,26 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e

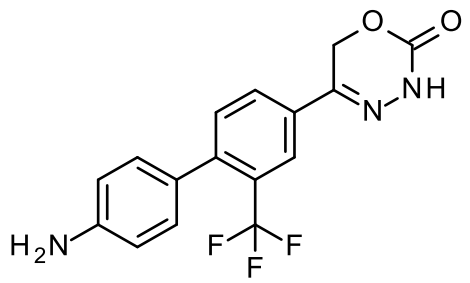
extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 55,0 mg (95 % de pureza, 53 % de rendimento) do composto titular.

[1149] LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.44), 2.327 (0.81), 2.331 (0.60), 2.518 (3.34), 2.522 (2.08), 2.669 (0.82), 2.673 (0.60), 5.485 (16.00), 7.502 (1.57), 7.504 (1.58), 7.514 (1.64), 7.516 (1.65), 7.521 (1.79), 7.523 (1.76), 7.533 (1.79), 7.535 (1.79), 7.580 (2.69), 7.600 (2.89), 7.791 (1.75), 7.811 (1.50), 8.046 (1.84), 8.050 (1.92), 8.066 (1.64), 8.070 (1.77), 8.145 (3.63), 8.148 (3.42), 8.545 (2.93), 8.550 (2.86), 8.654 (2.67), 8.658 (2.74), 8.666 (2.69), 8.670 (2.53), 11.271 (5.14).

Exemplo 34

5-[4'-Amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1150] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95.0 mg, 341 µmol, Intermediário 64), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (112 mg, 511 µmol), carbonato de potássio (94,2 mg, 682 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,75 mg, 20,5 µmol) foram suspensos em 870 µL de 1,4-dioxano e 260 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,05 mg, 10,2 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de

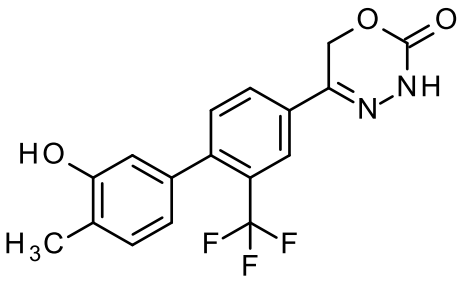
reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 15,0 mg (95 % de pureza, 12 % de rendimento) do composto titular.

[1151] LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.00), 2.522 (1.38), 5.314 (6.31), 5.444 (16.00), 6.589 (0.68), 6.596 (5.91), 6.601 (1.80), 6.612 (1.95), 6.617 (6.48), 6.623 (0.68), 6.989 (4.19), 7.010 (3.67), 7.425 (2.50), 7.445 (2.66), 7.929 (1.64), 7.932 (1.70), 7.949 (1.45), 7.953 (1.59), 8.037 (3.39), 8.041 (3.14), 11.191 (5.48).

Exemplo 35

5-[3'-Hidróxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1152] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (97.0 mg, 348 µmol, Intermediário 64), (3-hidróxi-4-metilfenil)ácido borônico (79,4 mg, 522 µmol), carbonato de potássio (96,2 mg, 696 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,96 mg, 20,9 µmol) foram suspensos em 890 µL de 1,4-dioxano e 270 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,22 mg, 10,4 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de

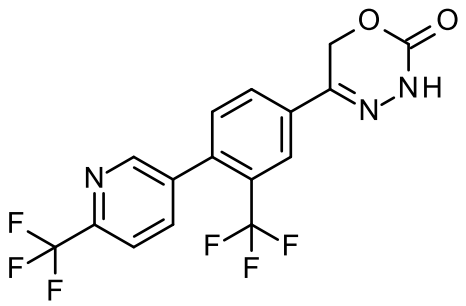
reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 41,0 mg (90 % de pureza, 30 % de rendimento) do composto titular.

[1153] LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.11), 2.123 (1.92), 2.160 (15.29), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.459 (16.00), 6.635 (1.73), 6.654 (1.85), 6.737 (3.58), 6.948 (0.43), 6.952 (0.40), 7.110 (2.75), 7.129 (2.57), 7.447 (2.70), 7.467 (2.86), 7.964 (1.82), 7.968 (1.89), 7.984 (1.62), 7.988 (1.75), 8.067 (3.65), 8.071 (3.42), 9.362 (0.76), 9.495 (7.97), 11.225 (5.99).

Exemplo 36

5-{3-(Trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1154] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95.0 mg, 341 µmol, Intermediário 64), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (140 mg, 511 µmol), carbonato de potássio (94,2 mg, 682 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,75 mg, 20,5 µmol) foram suspensos em 870 µL de 1,4-dioxano e 260 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,05 mg, 10,2

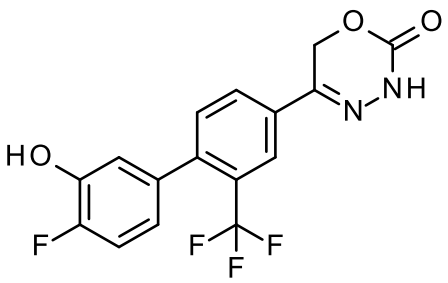
µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 59,0 mg (95 % de pureza, 42 % de rendimento) do composto titular.

[1155] LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.93), 2.518 (1.68), 2.522 (1.10), 5.496 (16.00), 7.660 (2.40), 7.680 (2.60), 8.044 (2.01), 8.046 (2.07), 8.064 (3.56), 8.066 (3.56), 8.084 (1.65), 8.088 (1.73), 8.109 (2.17), 8.133 (0.98), 8.138 (0.97), 8.178 (3.24), 8.182 (3.03), 8.774 (2.61), 11.297 (4.59).

Exemplo 37

5-[4′-Fluoro-3′-hidróxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1156] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90.0 mg, 323 µmol, Intermediário 64), (4-fluoro-3-hidróxifenil) ácido borônico (75,5 mg, 485 µmol), carbonato de potássio (89,3 mg, 646 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (9,24 mg, 19,4 µmol) foram suspensos em 1,5 ml de 1,4-dioxano e 500 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (7,62 mg, 9,69 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de

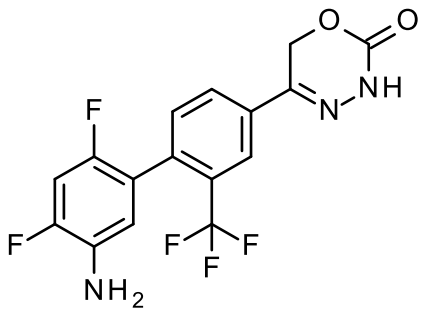
reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 38,0 mg (95 % de pureza, 32 % de rendimento) do composto titular.

[1157] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.59), 2.461 (0.40), 2.466 (0.50), 2.471 (0.66), 2.518 (2.53), 2.522 (1.58), 5.462 (16.00), 6.709 (0.76), 6.714 (0.90), 6.719 (0.91), 6.725 (0.90), 6.730 (0.96), 6.735 (1.01), 6.740 (0.91), 6.746 (0.85), 6.887 (1.58), 6.893 (1.52), 6.909 (1.60), 6.914 (1.47), 7.189 (2.17), 7.210 (2.15), 7.217 (2.27), 7.238 (2.02), 7.483 (2.61), 7.503 (2.77), 7.975 (1.74), 7.980 (1.80), 7.995 (1.55), 7.999 (1.65), 8.077 (3.52), 8.081 (3.23), 10.097 (2.17), 11.238 (5.47).

Exemplo 38

5-[5'-Amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1158] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (94.0 mg, 337 µmol, Intermediário 64), (5-amino-2,4-difluorofenil)hidrocloreto de ácido borônico (1: 1)(106 mg, 506 µmol), carbonato de potássio (140 mg, 1,01 mmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,65 mg, 20,2 µmol) foram suspensos em 1,5 mL de 1,4-dioxano e 500 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em

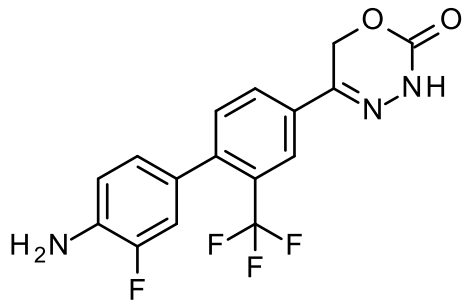
seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (7,96 mg, 10,1 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 62,0 mg (95 % de pureza, 47 % de rendimento) do composto titular.

[1159] LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (9.18), 2.518 (1.73), 2.523 (1.22), 5.154 (5.11), 5.468 (16.00), 6.634 (1.32), 6.653 (1.50), 6.658 (1.44), 6.678 (1.30), 7.125 (1.76), 7.150 (1.95), 7.154 (1.94), 7.177 (1.76), 7.501 (2.48), 7.521 (2.63), 7.995 (1.70), 7.999 (1.76), 8.015 (1.51), 8.019 (1.66), 8.093 (3.39), 8.097 (3.16), 11.249 (4.52).

Exemplo 39

5-[4'-Amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1160] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (98.0 mg, 352 µmol, Intermediário 64), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (125 mg, 528 µmol), carbonato de potássio (97,2 mg, 703 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (10,1 mg, 21,1 µmol) foram suspensos em 900 µL de 1,4-dioxana e 270 µL de

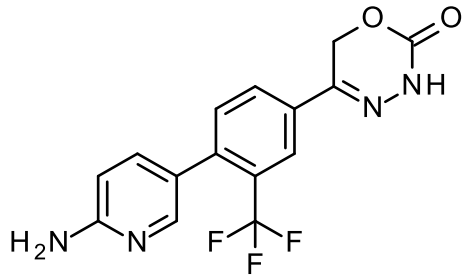
água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,30 mg, 10,6 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 41,0 mg (90 % de pureza, 30 % de rendimento) do composto titular.

[1161] LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.245 (5.29), 2.074 (13.20), 2.327 (1.00), 2.331 (0.72), 2.518 (3.88), 2.523 (2.65), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 5.391 (6.65), 5.451 (16.00), 6.787 (1.32), 6.808 (2.68), 6.830 (2.53), 6.852 (2.30), 6.856 (2.25), 6.872 (1.01), 6.877 (1.07), 6.968 (1.65), 6.973 (1.50), 6.999 (1.63), 7.469 (2.58), 7.489 (2.73), 7.694 (0.50), 7.949 (1.74), 7.953 (1.79), 7.969 (1.55), 7.973 (1.65), 8.054 (3.57), 8.058 (3.33), 11.213 (2.58).

Exemplo 40

5-[4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1162] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (80.0 mg, 287 µmol, Intermediário 64), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina(94,8 mg, 431 µmol), carbonato de potássio (79,4 mg, 574 µmol) e 2-

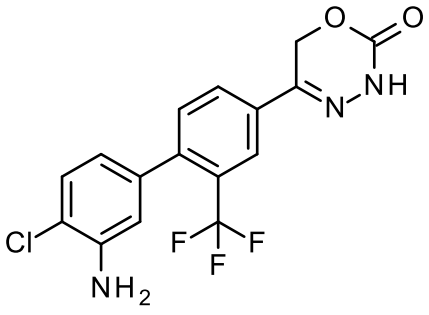
(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (8,21 mg, 17,2 µmol) foram suspensos em 740 µL de 1,4-dioxana e 220 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (6,78 mg, 8,61 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 34,0 mg (95 % de pureza, 33 % de rendimento) do composto titular.

[1163] LC-MS (Método 2): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.71), 2.518 (2.18), 2.522 (1.50), 5.454 (16.00), 6.179 (6.07), 6.487 (3.09), 6.489 (3.09), 6.509 (3.08), 6.511 (3.03), 7.348 (1.30), 7.354 (1.31), 7.369 (1.22), 7.374 (1.23), 7.479 (2.34), 7.500 (2.49), 7.852 (2.54), 7.858 (2.51), 7.967 (1.55), 7.971 (1.61), 7.988 (1.36), 7.991 (1.49), 8.072 (3.19), 8.076 (2.96), 11.216 (5.06).

Exemplo 41

5-[3'-Amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1164] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (94.0 mg, 337 µmol, Intermediário 64), (3-amino-4-clorofenil) ácido borônico (86,7 mg, 506 µmol), carbonato de potássio (93,3

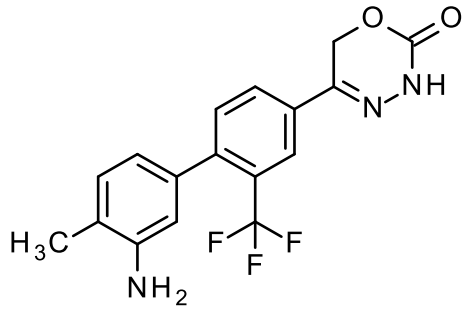
mg, 675 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (9,65 mg, 20,2 µmol) foram suspensos em 870 µL de 1,4-dioxano e 260 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (7,96 mg, 10,1 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 46,0 mg (95 % de pureza, 35 % de rendimento) do composto titular.

[1165] LC-MS (Método 2): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (16.00), 5.460 (7.51), 5.512 (2.42), 6.452 (0.76), 6.457 (0.77), 6.473 (0.78), 6.478 (0.78), 6.728 (1.65), 6.733 (1.55), 7.234 (2.26), 7.255 (2.09), 7.460 (1.24), 7.480 (1.31), 7.973 (0.83), 7.977 (0.87), 7.993 (0.74), 7.997 (0.80), 8.071 (1.68), 8.075 (1.54), 11.234 (1.84).

Exemplo 42

5-[3'-Amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1166] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (102 mg, 366 µmol, Intermediário 64), (3-amino-4-metilfenil)ácido borônico (82,9 mg, 549 µmol), carbonato de

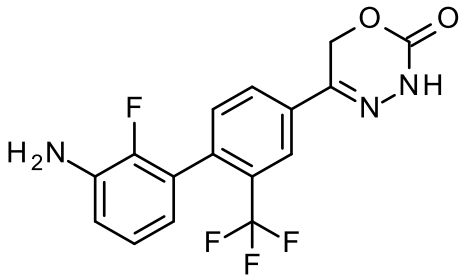
potássio (101 mg, 732 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (10,5 mg, 22,0 µmol) foram suspensos em 940 µL de 1,4-dioxano e 280 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (8,64 mg, 11,0 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 81,0 mg (95 % de pureza, 60 % de rendimento) do composto titular.

[1167] LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.86), 2.086 (13.85), 2.518 (1.16), 2.523 (0.79), 4.975 (4.73), 5.454 (16.00), 6.388 (1.53), 6.406 (1.61), 6.555 (3.24), 6.558 (3.06), 6.955 (2.54), 6.975 (2.44), 7.420 (2.52), 7.440 (2.64), 7.947 (1.68), 7.951 (1.73), 7.968 (1.48), 7.971 (1.62), 8.051 (3.40), 8.054 (3.14), 11.213 (5.28).

Exemplo 43

5-[3'-Amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1168] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (80.2 mg, 288 µmol, Intermediário 64), 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (102 mg, 432 µmol),

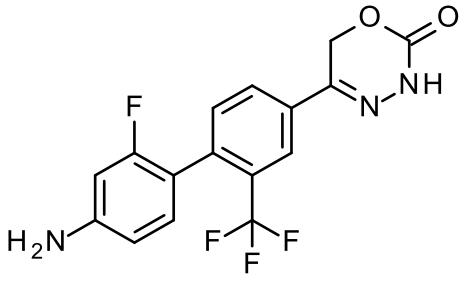
carbonato de potássio (79,6 mg, 576 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (8,23 mg, 17,3 µmol) foram suspensos em 740 µL de 1,4-dioxana e 220 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (6,79 mg, 8,64 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 51,0 mg (95 % de pureza, 48 % de rendimento) do composto titular.

[1169] LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (16.00), 2.323 (0.46), 2.327 (0.60), 2.331 (0.45), 2.518 (2.03), 2.522 (1.33), 2.665 (0.44), 2.669 (0.59), 2.673 (0.43), 5.253 (4.94), 5.472 (13.69), 6.369 (0.89), 6.385 (1.64), 6.401 (0.86), 6.797 (0.79), 6.801 (0.82), 6.817 (1.69), 6.821 (1.64), 6.838 (1.19), 6.842 (1.07), 6.896 (1.87), 6.916 (2.66), 6.936 (1.09), 7.493 (2.29), 7.513 (2.43), 7.992 (1.64), 7.995 (1.68), 8.016 (1.57), 8.096 (3.24), 8.099 (3.06).

Exemplo 44

5-[4'-Amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1170] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

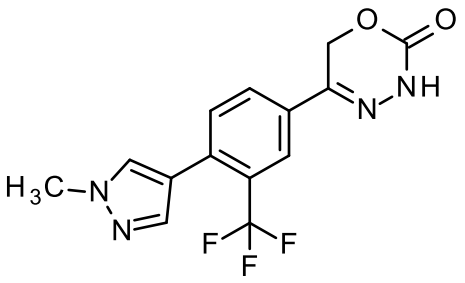
(82.0 mg, 294 µmol, Intermediário 64), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (105 mg, 441 µmol), carbonato de potássio (81,3 mg, 589 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (8,42 mg, 17,7 µmol) foram suspensos em 760 µL de 1,4-dioxana e 230 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (6,95 mg, 8,83 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 9,00 mg (95 % de pureza, 8 % de rendimento) do composto titular.

[1171] LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 352 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.73), 2.332 (1.24), 2.336 (0.55), 2.518 (5.59), 2.522 (3.67), 2.539 (0.67), 2.673 (1.24), 2.678 (0.55), 5.454 (16.00), 5.603 (5.98), 6.363 (1.85), 6.368 (2.13), 6.394 (1.58), 6.399 (2.43), 6.409 (2.88), 6.415 (1.70), 6.430 (2.52), 6.435 (2.09), 6.882 (1.31), 6.905 (2.31), 6.925 (1.15), 7.441 (2.40), 7.461 (2.55), 7.951 (1.70), 7.955 (1.76), 7.971 (1.49), 7.975 (1.61), 8.057 (3.49), 8.062 (3.22), 11.215 (5.56).

Exemplo 45

5-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



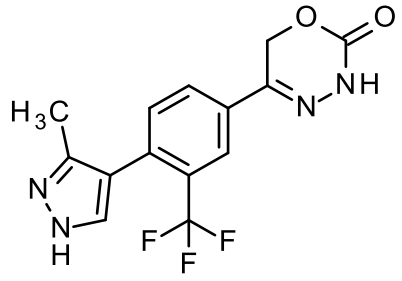
[1172] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (94.0 mg, 337 µmol, Intermediário 64), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (105 mg, 506 µmol), carbonato de potássio (93,3 mg, 675 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (9,65 mg, 20,2 µmol) foram suspensos em 870 µL de 1,4-dioxana e 260 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (7,96 mg, 10,1 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 47,0 mg (95 % de pureza, 41 % de rendimento) do composto titular.

[1173] LC-MS (Método 2): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.522 (0.64), 3.888 (0.63), 3.903 (16.00), 5.441 (11.08), 7.621 (1.97), 7.636 (3.95), 7.949 (1.37), 7.952 (1.44), 7.973 (4.85), 8.061 (2.56), 8.065 (2.43), 11.204 (2.04).

Exemplo 46

5-[4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1174] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

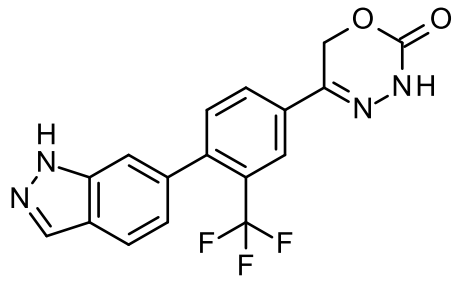
(80,0 mg, 287 µmol, Intermediário 64), (3-metil-1H-pirazol-4-il)ácido borônico (54,2 mg, 431 µmol), carbonato de potássio (79,4 mg, 574 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (8,21 mg, 17,2 µmol) foram suspensos em 740 µL de 1,4-dioxano e 220 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (6,78 mg, 8,61 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 17,0 mg (95 % de pureza, 17 % de rendimento) do composto titular.

[1175] LC-MS (Método 2): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.050 (1.20), 2.074 (0.83), 2.137 (2.21), 2.322 (0.54), 2.327 (0.73), 2.331 (0.53), 2.518 (2.70), 2.522 (1.78), 2.539 (1.91), 2.665 (0.54), 2.669 (0.74), 2.673 (0.54), 5.453 (16.00), 7.376 (0.65), 7.473 (1.29), 7.493 (1.38), 7.952 (1.89), 7.955 (1.96), 7.972 (1.69), 7.976 (1.81), 8.077 (3.55), 11.210 (4.03), 12.800 (0.50).

Exemplo 47

5-[4-(1H-Indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1176] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

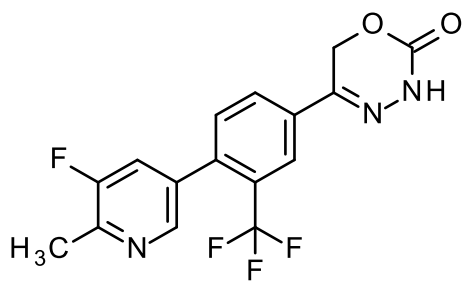
(115 mg, 413 µmol, Intermediário 64), 1H-indazol-6-ácido ilborônico (100 mg, 619 µmol), carbonato de potássio (114 mg, 825 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (11,8 mg, 24,8 µmol) foram suspensos em 1,1 ml de 1,4-dioxano e 320 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (9,74 mg, 12,4 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. Devido à conversão incompleta, 1H-indazol-6-ácido ilborônico (66 mg, 408 µmol) e cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio(II) (324.3 mg, 412,9 µmol) foram adicionados novamente, e a mistura foi aquecida a 80 °C durante a noite. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 38,0 mg (95 % de pureza, 24 % de rendimento) do composto titular.

[1177] LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (4.84), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.489 (16.00), 7.051 (1.77), 7.072 (1.89), 7.468 (3.18), 7.575 (2.44), 7.596 (2.61), 7.824 (2.77), 7.845 (2.62), 8.017 (1.64), 8.021 (1.68), 8.037 (1.41), 8.041 (1.54), 8.126 (3.35), 8.131 (3.20), 8.147 (3.03), 11.252 (2.35), 13.190 (1.81).

Exemplo 48

5-[4-(5-Fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



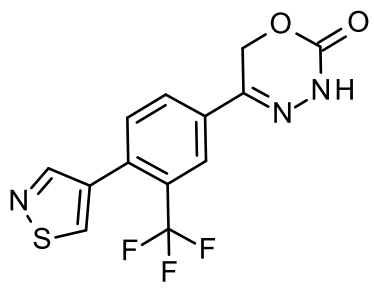
[1178] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95.0 mg, 341 µmol, Intermediário 64), (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) ácido borônico (79,2 mg, 511 µmol), carbonato de potássio (94,2 mg, 682 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,75 mg, 20,5 µmol) foram suspensos em 1,5 ml de 1,4-dioxano e 510 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,05 mg, 10,2 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 16,0 mg (95 % de pureza, 13 % de rendimento) do composto titular.

[1179] LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.62), 2.518 (9.97), 2.522 (5.37), 2.526 (8.33), 2.673 (0.58), 5.428 (3.94), 5.482 (16.00), 7.594 (2.25), 7.615 (2.41), 7.715 (1.42), 7.719 (1.42), 7.741 (1.41), 7.745 (1.42), 7.830 (0.46), 7.852 (0.60), 8.047 (1.49), 8.050 (1.57), 8.067 (1.31), 8.071 (1.46), 8.083 (0.62), 8.089 (0.55), 8.142 (2.98), 8.146 (2.76), 8.281 (2.75), 11.276 (3.96).

Exemplo 49

5-[4-(1,2-Tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



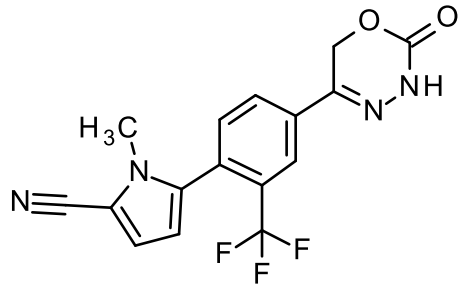
[1180] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (108 mg, 388 µmol, Intermediário 64), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-tiazol (123 mg, 581 µmol), carbonato de potássio (107 mg, 775 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (11,1 mg, 23,3 µmol) foram suspensos em 1,7 mL de 1,4-dioxano e 580 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,15 mg, 11,6 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 49,0 mg (95 % de pureza, 37 % de rendimento) do composto titular.

[1181] LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.96), 2.518 (0.74), 2.523 (0.54), 5.477 (16.00), 7.648 (2.03), 7.668 (2.24), 8.029 (1.38), 8.033 (1.43), 8.050 (1.22), 8.053 (1.32), 8.137 (2.69), 8.141 (2.50), 8.644 (4.81), 9.156 (5.87), 11.267 (1.51).

Exemplo 50

1-Metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrole-2-carbonitrila



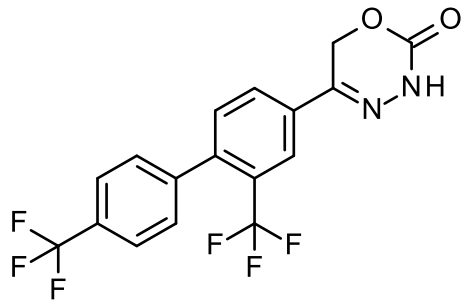
[1182] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (133 mg, 476 µmol, Intermediário 64), (5-ciano-1-metil-1H-pirazol-2-il)ácido borônico (107 mg, 714 µmol), carbonato de potássio (132 mg, 953 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (13,6 mg, 28,6 µmol) foram suspensos em 2,1 mL de 1,4-dioxano e 710 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (11,2 mg, 14,3 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 100 mg (95 % de pureza, 57 % de rendimento) do composto titular.

[1183] LC-MS (Método 2): R_t = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 347 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.15), 2.518 (1.22), 2.522 (0.78), 3.330 (16.00), 3.635 (0.51), 5.482 (14.16), 6.264 (2.68), 6.274 (2.75), 7.064 (5.04), 7.074 (4.86), 7.673 (2.28), 7.693 (2.48), 8.060 (1.59), 8.064 (1.68), 8.080 (1.40), 8.083 (1.53), 8.159 (3.14), 8.162 (3.01), 11.303 (4.44).

Exemplo 51

5-[2,4'-Bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



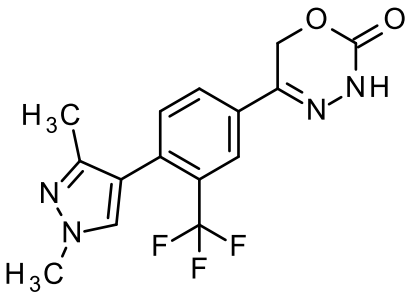
[1184] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (118 mg, 424 µmol, Intermediário 64), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (173 mg, 635 µmol), carbonato de potássio (117 mg, 847 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (12,1 mg, 25,4 µmol) foram suspensos em 1,9 mL de 1,4-dioxano e 630 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (10,0 mg, 12,7 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 41,0 mg (95 % de pureza, 24 % de rendimento) do composto titular.

[1185] LC-MS (Método 2): R_t = 1,34 min; MS (ESIneg): m/z = 387 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.60), 2.518 (1.30), 2.522 (0.87), 5.485 (16.00), 7.558 (2.86), 7.573 (4.04), 7.578 (4.21), 7.592 (4.18), 7.840 (4.85), 7.861 (4.14), 8.040 (1.89), 8.044 (1.99), 8.064 (1.84), 8.139 (3.75), 8.142 (3.55), 11.272 (5.26).

Exemplo 52

5-[4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



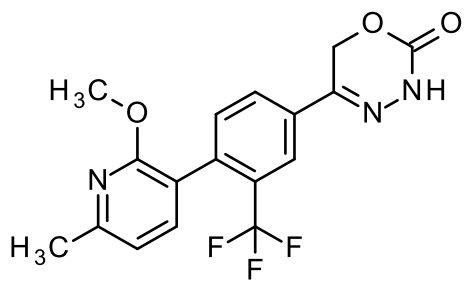
[1186] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (105 mg, 377 µmol, Intermediário 64), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (126 mg, 565 µmol), carbonato de potássio (104 mg, 754 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (10,8 mg, 22,6 µmol) foram suspensos em 1,5 mL de 1,4-dioxano e 500 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,90 mg, 11,3 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 46,0 mg (95 % de pureza, 34 % de rendimento) do composto titular.

[1187] LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.016 (16.00), 2.518 (0.93), 2.522 (0.63), 3.331 (14.15), 5.451 (11.97), 7.476 (1.92), 7.497 (2.06), 7.657 (3.25), 7.951 (1.30), 7.955 (1.34), 7.971 (1.16), 7.975 (1.25), 8.070 (2.59), 8.074 (2.44), 11.213 (3.27).

Exemplo 53

5-[4-(2-Metóxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



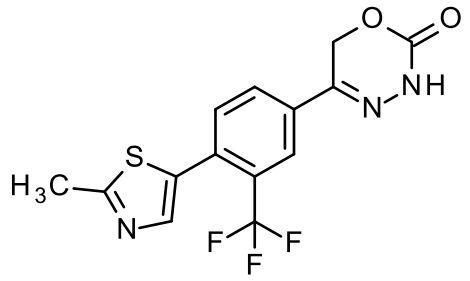
[1188] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 538 µmol, Intermediário 64), (2-metóxi-6-metilpiridin-3-il) ácido borônico (135 mg, 808 µmol), carbonato de potássio (149 mg, 1,08 mmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (15,4 mg, 32,3 µmol) foram suspensos em 2,4 mL de 1,4-dioxano e 810 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (12,7 mg, 16,2 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 87,0 mg (95 % de pureza, 42 % de rendimento) do composto titular.

[1189] LC-MS (Método 2): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (2.23), 2.456 (14.29), 2.522 (0.48), 3.335 (16.00), 5.464 (12.60), 6.926 (2.62), 6.944 (2.85), 7.446 (2.39), 7.453 (2.89), 7.466 (2.72), 7.471 (2.82), 7.970 (1.51), 7.974 (1.61), 7.990 (1.37), 7.994 (1.51), 8.069 (3.06), 8.072 (2.92), 11.230 (4.14).

Exemplo 54

5-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



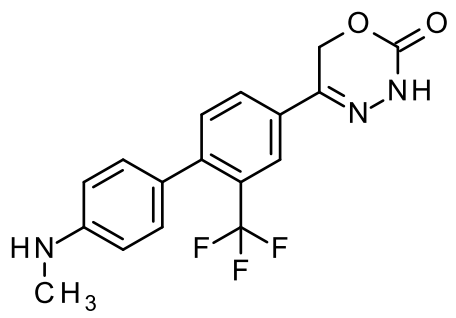
[1190] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, Intermediário 64), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (139 mg, 619 µmol), carbonato de potássio (114 mg, 825 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (11,8 mg, 24,8 µmol) foram suspensos em 1,9 mL de 1,4-dioxano e 620 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,74 mg, 12,4 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 31,0 mg (95 % de pureza, 21 % de rendimento) do composto titular.

[1191] LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.55), 2.518 (1.43), 2.522 (0.95), 2.715 (16.00), 5.462 (12.09), 7.675 (5.53), 7.694 (2.05), 8.007 (1.29), 8.012 (1.33), 8.028 (1.10), 8.032 (1.17), 8.125 (2.43), 8.130 (2.27), 11.280 (1.79).

Exemplo 55

5-[4'-(Metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1192] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (167 mg, 599 µmol, Intermediário 64), N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (210 mg, 899 µmol), carbonato de potássio (166 mg, 1,20 mmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (17,1 mg, 36,0 µmol) foram suspensos em 2,7 mL de 1,4-dioxano e 900 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (14,1 mg, 18,0 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 41,0 mg (95 % de pureza, 19 % de rendimento) do composto titular.

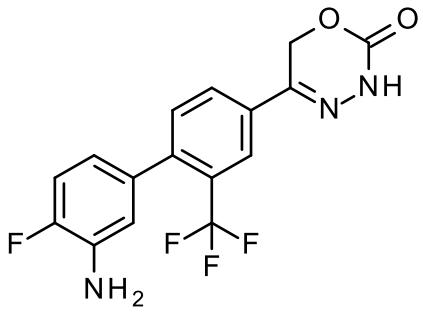
[1193] LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.18), 2.518 (1.55), 2.522 (1.04), 2.701 (10.67), 2.714 (10.49), 5.447 (16.00), 5.897 (0.58), 5.909 (1.81), 5.922 (1.81), 5.934 (0.57), 6.578 (5.57), 6.599 (6.07), 7.068 (4.60), 7.089 (4.12), 7.436 (2.75), 7.456

(2.97), 7.935 (1.84), 7.939 (1.91), 7.955 (1.71), 7.959 (1.79), 8.045 (3.75), 8.049 (3.51), 11.196 (6.11).

Exemplo 56

5-[3'-Amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1194] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 323 µmol, Intermediário 64), (3-amino-4-fluorofenil)ácido borônico (75,1 mg, 485 µmol), carbonato de potássio (89,3 mg, 646 µmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (9,24 mg, 19,4 µmol) foram suspensos em 830 µL de 1,4-dioxano e 250 µL de água. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Em seguida, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (7,62 mg, 9,69 µmol) foi adicionado. O nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 2 hora em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório, para produzir 41,0 mg (95 % de pureza, 34 % de rendimento) do composto titular.

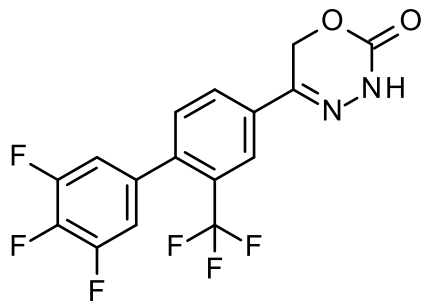
[1195] LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (1.25), 2.518 (1.63), 2.523 (1.10), 5.295 (5.00), 5.458 (16.00), 6.412 (0.70), 6.417 (0.82), 6.422 (0.84), 6.432 (0.92), 6.438 (0.92), 6.442 (0.85),

6.448 (0.80), 6.694 (1.51), 6.699 (1.50), 6.715 (1.54), 6.720 (1.48), 7.017 (1.89), 7.038 (1.92), 7.046 (2.02), 7.067 (1.81), 7.452 (2.49), 7.473 (2.66), 7.960 (1.65), 7.964 (1.75), 7.981 (1.48), 7.984 (1.64), 8.062 (3.35), 8.066 (3.21), 11.226 (1.14).

Exemplo 58

5-[3',4',5'-Trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1196] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, Intermediário 64), (3,4,5-trifluorofenil)ácido borônico (109 mg, 619 µmol), carbonato de potássio (114 mg, 825 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,8 mg, 24,8 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,9 mL) e água (620 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,74 mg, 12,4 µmol) foi adicionado. Novamente o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash usando uma coluna de sílica, gradiente hexano/acetato de etila 12-100%. As frações do produto obtido foram concentradas, e o resíduo foi suspenso em uma mistura de 10 mL de hexano e 1 mL de tert-butil metil éter. O produto precipitado foi filtrado. O bolo de filtro foi

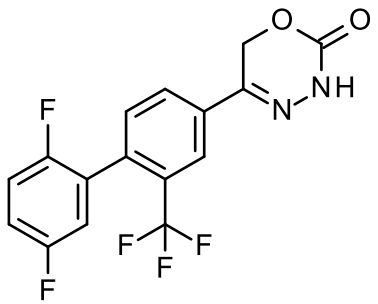
lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir 96,0 mg (95 % de pureza, 59 % rendimento) do composto titular.

[1197] LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIneg): m/z = 373 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.48), 1.172 (0.93), 1.189 (0.47), 1.986 (1.46), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.475 (16.00), 5.488 (0.51), 7.388 (1.93), 7.405 (2.31), 7.409 (2.33), 7.426 (2.00), 7.557 (2.42), 7.578 (2.58), 8.028 (1.60), 8.032 (1.69), 8.049 (1.42), 8.052 (1.62), 8.116 (3.22), 8.120 (2.98), 11.275 (4.90).

Exemplo 59

5-[2',5'-Difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1198] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, Intermediário 64), (2,5-difluorofenil)ácido borônico (97,8 mg, 619 µmol), carbonato de potássio (114 mg, 825 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,8 mg, 24,8 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,9 mL) e água (620 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,74 mg, 12,4 µmol) foi adicionado. Novamente o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material

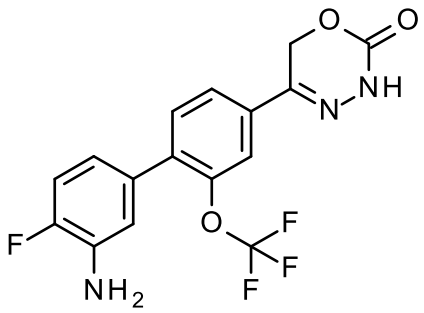
bruto foi purificado por cromatografia flash usando uma coluna de sílica, gradiente hexano/acetato de etila 12-100%. As frações do produto obtido foram concentradas, e o resíduo foi suspenso em uma mistura de 10 mL de hexano e 1 mL de tert-butil metil éter. O produto precipitado foi filtrado. O bolo de filtro foi lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir 95,0 mg (95 % de pureza, 61 % rendimento) do composto titular.

[1199] LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.91), 2.523 (1.24), 5.482 (16.00), 7.284 (0.71), 7.293 (0.71), 7.299 (1.21), 7.313 (0.64), 7.320 (0.66), 7.370 (1.06), 7.376 (2.19), 7.381 (1.30), 7.388 (2.61), 7.393 (2.36), 7.397 (1.70), 7.408 (1.66), 7.588 (2.39), 7.608 (2.55), 8.042 (1.66), 8.045 (1.74), 8.062 (1.47), 8.066 (1.61), 8.134 (3.31), 8.138 (3.06), 11.275 (4.91).

Exemplo 60

5-[3'-Amino-4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1200] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (105 mg, 356 µmol, Intermediário 73), (3-amino-4-fluorofenil)ácido borônico (82,8 mg, 535 µmol), carbonato de potássio (98,5 mg, 713 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (10,2 mg, 21,4 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (910 µL) e água (270 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (8,41 mg, 10,7 µmol) foi adicionado. Novamente o nitrogênio foi passado através

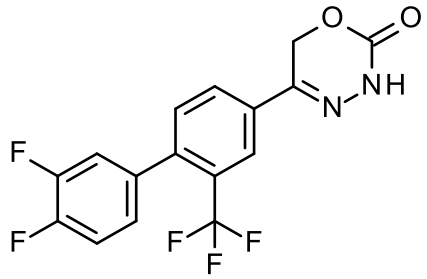
da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash usando uma coluna de sílica, gradiente hexano/acetato de etila 12-100%. As frações do produto obtido foram concentradas, e o resíduo foi suspenso em uma mistura de 10 mL de hexano e 1 mL de tert-butil metil éter. O produto precipitado foi filtrado. O bolo de filtro foi lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir 51,0 mg (90 % de pureza, 35 % rendimento) do composto titular.

[1201] LC-MS (Método 2): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.48), 1.987 (0.76), 2.518 (1.80), 2.523 (1.13), 5.306 (5.02), 5.419 (16.00), 6.591 (1.05), 6.596 (1.16), 6.601 (1.20), 6.607 (1.22), 6.611 (1.28), 6.617 (1.36), 6.622 (1.21), 6.628 (1.21), 6.870 (2.07), 6.875 (2.02), 6.891 (2.11), 6.897 (2.03), 7.063 (2.07), 7.084 (1.98), 7.091 (2.14), 7.112 (1.90), 7.545 (4.04), 7.555 (0.51), 7.566 (4.74), 7.745 (1.91), 7.750 (3.58), 7.756 (2.74), 7.760 (3.47), 7.764 (2.97), 7.766 (4.07), 7.771 (1.30), 11.205 (5.80).

Exemplo 61

5-[3',4'-Difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1202] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (120 mg, 431 µmol, Intermediário 64), (3,4-difluorofenil)ácido borônico (136 mg, 861 µmol), carbonato de potássio (119 mg, 861 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-

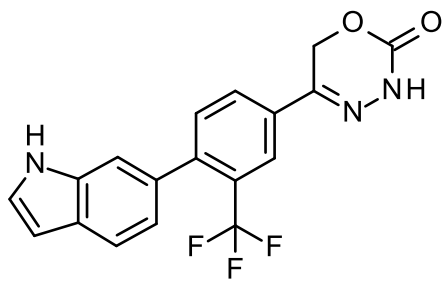
il]fosfano (12,3 mg, 25,8 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,9 mL) e água (650 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (10,2 mg, 12,9 µmol) foi adicionado. Novamente o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash usando uma coluna de sílica, gradiente hexano/acetato de etila 12-100%. As frações do produto obtido foram concentradas, e o resíduo foi suspenso em uma mistura de 10 mL de hexano e 1 mL de tert-butil metil éter. O produto precipitado foi filtrado. O bolo de filtro foi lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir 103 mg (95 % de pureza, 64 % rendimento) do composto titular.

[1203] LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.54), 2.522 (0.94), 5.474 (16.00), 5.758 (0.65), 7.188 (0.95), 7.204 (0.99), 7.466 (0.85), 7.471 (0.86), 7.485 (0.95), 7.493 (1.14), 7.499 (0.95), 7.514 (1.84), 7.535 (2.22), 7.541 (3.81), 7.562 (4.67), 7.583 (0.86), 8.015 (1.87), 8.018 (1.97), 8.035 (1.65), 8.038 (1.80), 8.110 (3.71), 8.114 (3.49), 11.262 (5.28).

Exemplo 62

5-[4-(1H-Indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



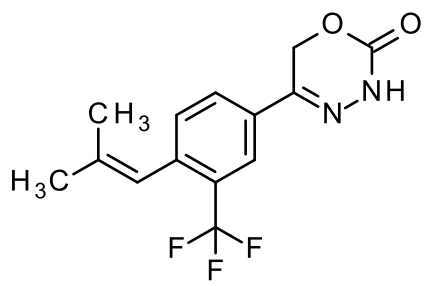
[1204] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (109 mg, 391 µmol, Intermediário 64), 1H-indol-6-ácido ilborônico (94,5 mg, 587 µmol), carbonato de potássio (108 mg, 782 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,2 mg, 23,5 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,8 mL) e água (500 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,23 mg, 11,7 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 69,0 mg (95 % de pureza, 47 % de rendimento) do composto titular.

[1205] LC-MS (Método 2): R_t = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 358 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.77), 2.518 (1.22), 2.522 (0.80), 5.480 (16.00), 6.478 (1.51), 6.480 (1.82), 6.483 (1.90), 6.485 (2.79), 6.488 (2.05), 6.490 (1.81), 6.493 (1.60), 6.944 (1.76), 6.946 (1.75), 6.964 (1.86), 6.966 (1.84), 7.351 (3.49), 7.421 (2.64), 7.428 (3.33), 7.435 (2.70), 7.539 (2.53), 7.559 (2.71), 7.587 (3.29), 7.608 (3.02), 7.986 (1.66), 7.989 (1.76), 8.006 (1.46), 8.010 (1.62), 8.102 (3.35), 8.107 (3.22), 11.227 (7.36).

Exemplo 63

5-[4-(2-Metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



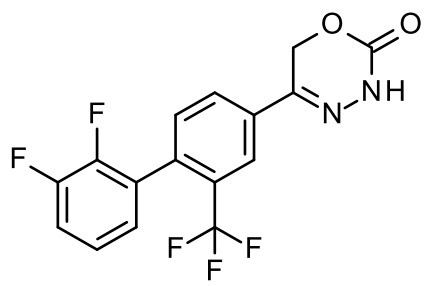
[1206] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (112 mg, 402 µmol, Intermediário 64), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (110 mg, 603 µmol), carbonato de potássio (111 mg, 804 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,5 mg, 24,1 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,8 mL) e água (600 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,49 mg, 12,1 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 43,0 mg (95 % de pureza, 34 % de rendimento) do composto titular.

[1207] LC-MS (Método 2): R_t = 1,27 min; MS (ESIneg): m/z = 297 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.700 (10.62), 1.703 (10.58), 1.912 (9.28), 1.915 (9.39), 2.518 (1.56), 2.522 (1.02), 5.422 (16.00), 6.379 (1.51), 7.457 (2.02), 7.478 (2.17), 7.916 (1.43), 7.920 (1.55), 7.940 (1.44), 7.988 (2.99), 7.992 (2.72), 11.182 (4.02).

Exemplo 64

5-[2',3'-Difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1208] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (130 mg, 467 µmol, Intermediário 64), (2,3-difluorofenil)ácido borônico (111 mg, 700 µmol), carbonato de potássio (129 mg, 933 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,3 mg, 28,0 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (2,1 mL) e água (700 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (11,0 mg, 14,0 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash usando uma coluna de sílica, gradiente hexano/acetato de etila 12-100%. As frações do produto obtido foram concentradas, e o resíduo foi suspenso em uma mistura de 10 mL de hexano e 1 mL de tert-butil metil éter. O produto precipitado foi filtrado. O bolo de filtro foi lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir 81,0 mg (95 % de pureza, 46 % rendimento) do composto titular.

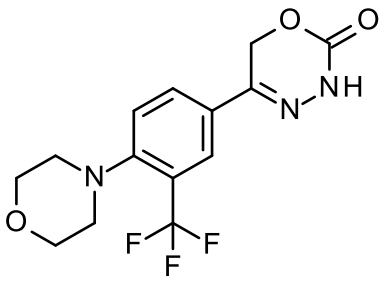
[1209] LC-MS (Método 2): R_t = 1,22 min; MS (ESIneg): m/z = 355 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.73), 1.986 (1.43), 2.518 (1.33), 2.523 (0.87), 5.486 (16.00), 7.168 (0.70), 7.187 (1.29), 7.203 (0.90), 7.292 (0.55), 7.295 (0.52), 7.305 (0.63), 7.308 (0.67), 7.313 (1.02), 7.325 (1.01), 7.329 (0.91), 7.332 (0.62), 7.336 (0.50), 7.345 (0.54), 7.349 (0.47), 7.527 (0.47),

7.531 (0.49), 7.550 (0.94), 7.557 (0.62), 7.567 (0.56), 7.573 (0.95), 7.576 (0.86), 7.594 (0.49), 7.597 (0.47), 7.612 (2.25), 7.633 (2.43), 8.052 (1.60), 8.056 (1.65), 8.073 (1.41), 8.077 (1.51), 8.149 (3.16), 8.153 (2.90), 11.280 (4.37).

Exemplo 65

5-[4-(Morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



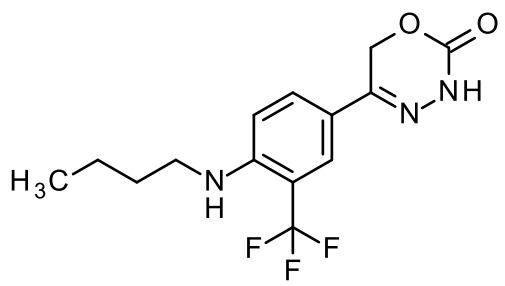
[1210] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e morfolina (170 µl, 1,9 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite e, em seguida, a 150 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 20,0 mg (95 % de pureza, 15 % de rendimento) do composto titular.

[1211] LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.49), 2.331 (0.67), 2.518 (4.11), 2.522 (2.52), 2.539 (0.51), 2.673 (0.68), 2.897 (4.65), 2.908 (5.70), 2.919 (4.90), 3.699 (5.05), 3.711 (5.60), 3.721 (4.98), 5.396 (16.00), 7.596 (1.76), 7.618 (1.98), 7.938 (1.29), 7.943 (1.97), 7.962 (6.78), 11.134 (4.65).

Exemplo 66

5-[4-(Butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



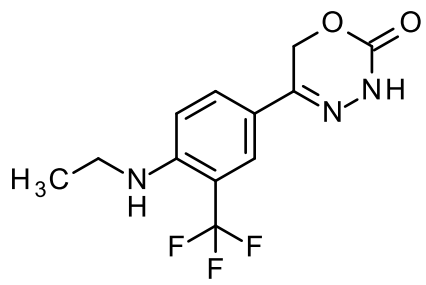
[1212] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (105 mg, 401 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e butan-1-amina (44 µl, 440 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 2 horas. Foi acrescentado mais butan-1-amina (44 µl, 440 µmol), e a agitação continuou a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 77,0 mg (95 % de pureza, 58 % de rendimento) do composto titular.

[1213] LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.879 (5.19), 0.897 (13.15), 0.915 (6.10), 1.297 (1.33), 1.315 (2.20), 1.334 (2.25), 1.353 (1.52), 1.372 (0.43), 1.487 (0.71), 1.506 (1.67), 1.518 (1.27), 1.524 (2.25), 1.542 (1.41), 1.560 (0.50), 2.518 (1.62), 2.522 (1.02), 3.216 (1.04), 3.233 (2.23), 3.249 (2.24), 3.265 (1.01), 5.289 (16.00), 5.903 (0.75), 5.917 (1.49), 5.931 (0.73), 6.861 (2.11), 6.882 (2.20), 7.719 (4.74), 7.742 (1.52), 7.747 (1.15), 10.869 (4.91).

Exemplo 67

5-[4-(Etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1214] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (155 mg, 591 µmol, Intermediário 66) foi

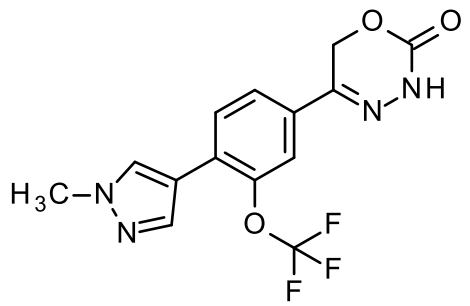
dissolvido em DMSO (1,0 mL) e etanamina (330 µl, 2,0 M em tetra-hidrofuran, 650 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. Foi acrescentada etanamina novamente (180 µl, 2,0 M em tetra-hidrofuran, 355 µmol), e a agitação continuou a 60 °C durante a noite. Foi acrescentada etanamina uma segunda vez mais (180 µl, 2,0 M em tetra-hidrofuran, 355 µmol) e foi aquecida a 60 °C durante a noite novamente. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 75,0 mg (95 % de pureza, 42 % de rendimento) do composto titular.

[1215] LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.121 (5.12), 1.139 (12.23), 1.156 (5.23), 2.074 (1.79), 2.518 (2.25), 2.522 (1.36), 3.247 (0.59), 3.264 (1.98), 3.280 (2.39), 3.297 (1.97), 3.314 (0.66), 5.292 (16.00), 5.905 (0.72), 5.919 (1.42), 5.933 (0.71), 6.865 (2.11), 6.887 (2.22), 7.725 (3.88), 7.751 (1.46), 7.756 (1.12), 10.873 (4.44).

Exemplo 68

5-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1216] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (135 mg, 458 µmol, Intermediário 73), (1-metil-1H-pirazol-4-il)ácido borônico (86,6 mg, 687 µmol), carbonato de potássio (127 mg, 916 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,1 mg, 27,5 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,5 mL) e água (500 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente,

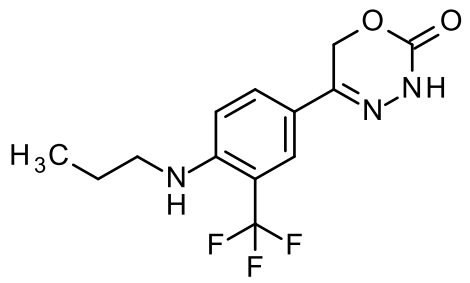
cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (10,8 mg, 13,7 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 21,0 mg (95 % de pureza, 13 % de rendimento) do composto titular.

[1217] LC-MS (Método 1): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 341 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.52), 1.172 (0.91), 1.190 (0.57), 1.231 (0.74), 1.987 (1.41), 2.323 (0.77), 2.326 (1.01), 2.331 (0.76), 2.539 (0.74), 2.665 (0.77), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 3.910 (16.00), 5.397 (11.22), 7.686 (1.50), 7.690 (1.70), 7.706 (1.73), 7.710 (2.31), 7.731 (2.73), 7.847 (3.32), 7.867 (2.56), 7.921 (5.07), 8.187 (4.85), 11.160 (4.16).

Exemplo 69

5-[4-(Propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1218] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (125 mg, 477 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e propan-1-amina (43 µl, 520 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 18 horas. Foi adicionada novamente propan-1-amina (43 µl, 520 µmol), e a agitação continuou a 100 °C durante 2 horas. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC

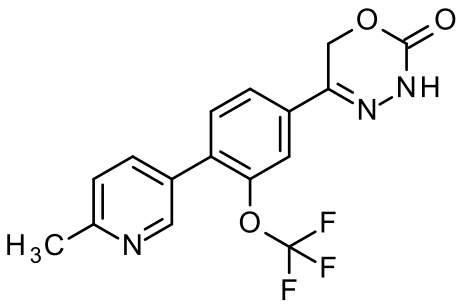
preparatório para produzir 62,0 mg (95 % de pureza, 41 % de rendimento) do composto titular.

[1219] LC-MS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 302 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.866 (4.91), 0.885 (12.24), 0.903 (5.74), 1.525 (1.47), 1.543 (2.53), 1.561 (2.53), 1.579 (1.44), 2.518 (2.77), 2.522 (2.03), 3.183 (1.10), 3.198 (2.27), 3.217 (2.34), 3.233 (1.14), 5.289 (16.00), 5.935 (0.76), 5.950 (1.51), 5.964 (0.79), 6.865 (2.02), 6.887 (2.14), 7.717 (5.83), 7.740 (1.63), 7.745 (1.23), 10.871 (4.72).

Exemplo 70

5-[4-(6-Metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1220] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 305 µmol, Intermediário 73), (6-metilpiridin-3-il)ácido borônico (62,8 mg, 458 µmol), carbonato de potássio (84,4 mg, 611 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (8,74 mg, 18,3 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (780 µl) e água (240 µl). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (10,8 mg, 13,7 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão

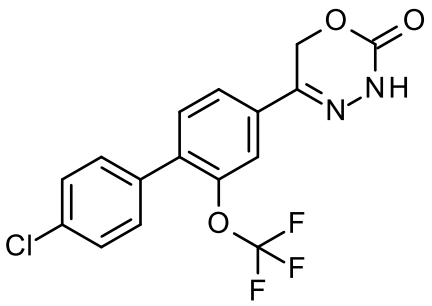
reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 21,0 mg (95 % de pureza, 19 % de rendimento) do composto titular.

[1221] LC-MS (Método 1): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 352 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327 (0.93), 2.331 (0.69), 2.518 (4.00), 2.523 (2.78), 2.536 (16.00), 2.669 (0.96), 2.673 (0.70), 5.439 (14.58), 7.388 (2.55), 7.408 (2.74), 7.692 (3.17), 7.714 (4.28), 7.808 (2.01), 7.812 (3.15), 7.822 (2.47), 7.829 (6.74), 7.834 (3.20), 7.848 (1.94), 7.854 (2.01), 8.577 (2.82), 8.581 (2.84), 11.239 (4.67).

Exemplo 71

5-[4'-Cloro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1222] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (135 mg, 458 µmol, Intermediário 73), (4-clorofenil)ácido borônico (107 mg, 687 µmol), carbonato de potássio (127 mg, 916 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,1 mg, 27,5 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,5 ml) e água (500 µl). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (10,8 mg, 13,7 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água,

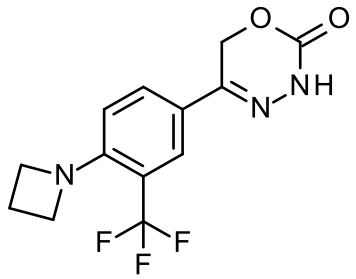
e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 44,0 mg (95 % de pureza, 25 % de rendimento) do composto titular.

[1223] LC-MS (Método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 371 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.80), 2.518 (3.98), 2.522 (2.72), 5.435 (16.00), 7.522 (0.44), 7.526 (3.04), 7.533 (1.36), 7.543 (2.03), 7.549 (9.55), 7.554 (2.06), 7.565 (1.96), 7.569 (10.05), 7.575 (2.12), 7.586 (1.42), 7.592 (3.22), 7.651 (3.61), 7.661 (0.48), 7.672 (4.83), 7.795 (1.81), 7.799 (3.79), 7.805 (2.72), 7.809 (3.36), 7.813 (2.75), 7.816 (3.69), 7.820 (1.38), 11.235 (4.85).

Exemplo 72

5-[4-(Azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



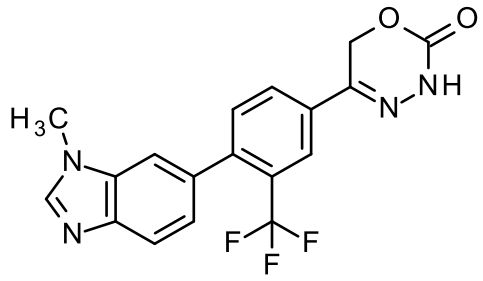
[1224] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e azetidina (57 µl, 840 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 37,0 mg (95 % de pureza, 31 % de rendimento) do composto titular.

[1225] LC-MS (Método 1): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 300 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.56), 2.260 (0.51), 2.278 (1.44), 2.297 (2.23), 2.316 (1.60), 2.322 (0.64), 2.327 (0.58), 2.335 (0.65), 2.518 (1.50), 2.523 (1.06), 4.067 (2.57), 4.085 (4.57), 4.103 (2.46), 5.305 (16.00), 6.588 (2.04), 6.609 (2.12), 7.737 (1.31), 7.742 (1.84), 7.764 (5.76), 10.908 (3.53).

Exemplo 73

5-[4-(1-Metil-1H-benzimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1226] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (136 mg, 488 µmol, Intermediário 64), (1-metil-1H-benzimidazol-6-il)ácido borônico (129 mg, 732 µmol), carbonato de potássio (135 mg, 976 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (14,0 mg, 29,3 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (2,2 ml) e água (730 µl). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (11,5 mg, 14,6 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 3 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 90,4 mg (50 % de rendimento) do composto titular.

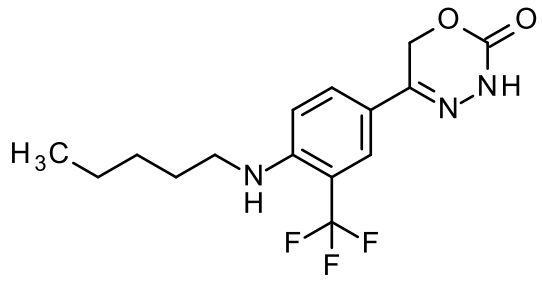
[1227] LC-MS (Método 2): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78),

8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14).

Exemplo 74

5-[4-(Pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



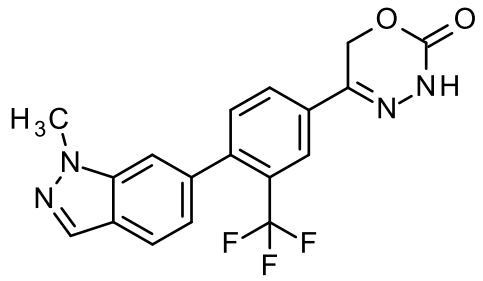
[1228] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 439 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (920 µl) e pentan-1-amina (55 µl, 480 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 18 horas. Foi adicionada novamente pentan-1-amina (55 µl, 480 µmol), e a agitação continuou a 100 °C durante 2 horas. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 71,0 mg (95 % de pureza, 47 % de rendimento) do composto titular.

[1229] LC-MS (Método 1): Rt = 1,35 min; MS (ESIpos): m/z = 330 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.847 (2.92), 0.864 (9.07), 0.881 (3.05), 1.282 (2.81), 1.291 (4.88), 1.300 (3.93), 1.309 (2.93), 1.331 (0.52), 1.504 (0.45), 1.522 (1.41), 1.539 (2.00), 1.557 (1.36), 2.518 (1.91), 2.522 (1.17), 3.206 (1.06), 3.223 (2.26), 3.240 (2.27), 3.256 (1.03), 5.289 (16.00), 5.914 (0.82), 5.928 (1.62), 5.943 (0.80), 6.855 (2.16), 6.877 (2.28), 7.718 (5.77), 7.742 (1.64), 10.870 (5.21).

Exemplo 75

5-[4-(1-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



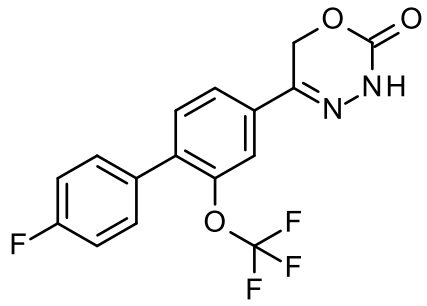
[1230] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (114 mg, 409 µmol, Intermediário 64), (1-metil-1H-indazol-6-il)ácido borônico (108 mg, 614 µmol), carbonato de potássio (113 mg, 818 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,7 mg, 24,5 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,8 ml) e água (610 µl). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,66 mg, 12,3 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 18 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 63,0 mg (90 % de pureza, 37 % de rendimento) do composto titular.

[1231] LC-MS Método 1): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14).

Exemplo 76

5-[4'-Fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1232] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (180 mg, 611 µmol, Intermediário 73), (4-fluorofenil)ácido borônico (128 mg, 916 µmol), carbonato de potássio (169 mg, 1,22 mmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (17,5 mg, 36,7 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,6 ml) e água (470 µl). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (14,4 mg, 18,3 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 60 °C durante 2 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e secado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia para produzir 121 mg (95 % de pureza, 53 % de rendimento) do composto titular.

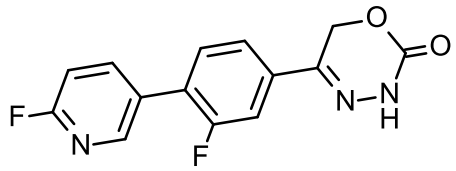
[1233] LC-MS (Método 1): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos) m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.72), 1.987 (1.44), 2.518 (1.57), 2.523 (1.10), 5.433 (16.00), 7.325 (2.97), 7.331 (0.88), 7.341 (1.10), 7.347 (6.45), 7.353 (1.07), 7.364 (1.01), 7.369 (3.40), 7.543 (3.25), 7.549 (1.30), 7.557 (3.71), 7.566 (3.07), 7.573 (1.08), 7.579 (2.79), 7.640 (3.66), 7.661 (4.66),

7.785 (1.97), 7.789 (3.47), 7.794 (1.05), 7.797 (2.31), 7.801 (3.17), 7.806 (4.24), 11.225 (4.88).

Exemplo 77

5-[3-Fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

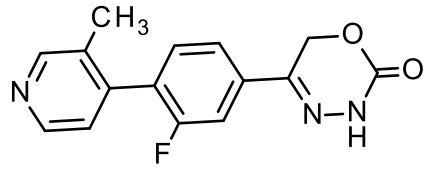


[1234] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao procedimento descrito no Exemplo 3 a partir de 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Intermediário 65) e 4-fluoropiridin-3-il ácido borônico.

[1235] LC-MS (Método 11): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$

Exemplo 78

5-[3-Fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

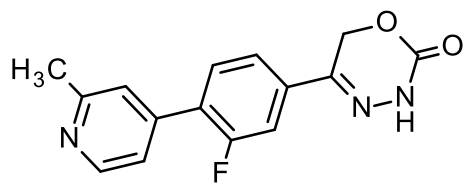


[1236] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1237] LC-MS (Método 1): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 79

5-[3-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

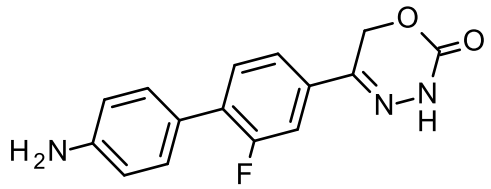


[1238] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1239] LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 80

5-(4'-Amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

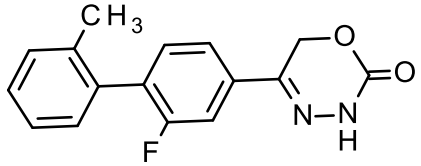


[1240] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1241] LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 81

5-(2-Fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

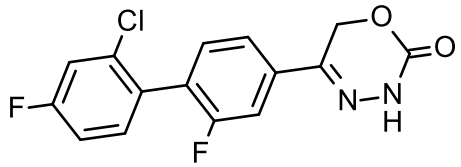


[1242] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1243] LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Exemplo 82

5-(2'-Cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

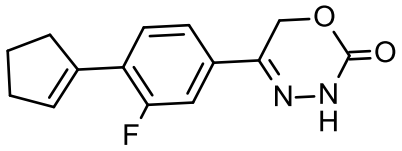


[1244] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1245] LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 323 $[M+H]^+$

Exemplo 83

5-[4-(Ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

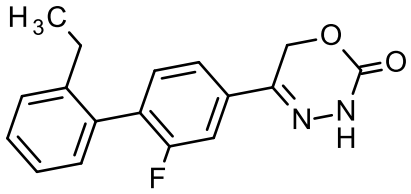


[1246] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1247] LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

Exemplo 84

5-(2'-Etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

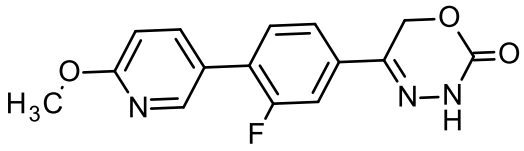


[1248] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1249] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Exemplo 85

5-[3-Fluoro-4-(6-metóxipiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

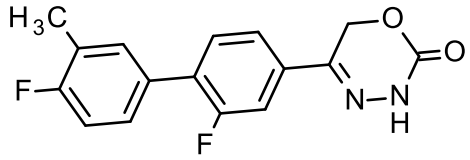


[1250] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1251] LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Exemplo 86

5-(2,4'-Difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

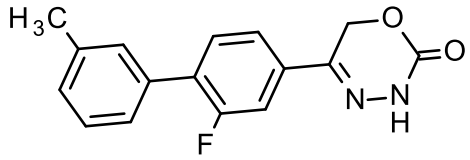


[1252] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1253] LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

Exemplo 87

5-(2-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

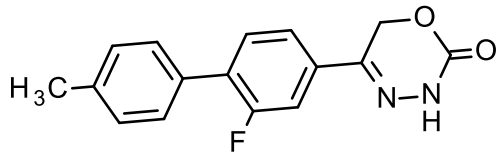


[1254] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1255] LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Exemplo 88

5-(2-Fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

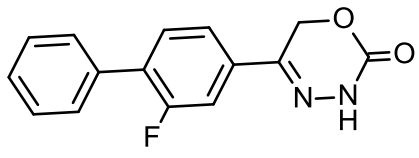


[1256] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Exemplo 3 com base no Intermediário 65.

[1257] LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Exemplo 89

5-(2-Fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



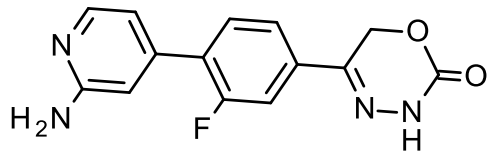
[1258] O composto titular foi sintetizado de maneira análoga ao Exemplo 3 com base no Intermediário 65.

[1259] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

[1260] Os seguintes exemplos: Exemplo 90 – Exemplo 118 foram preparados de maneira semelhante ao exemplo 89 a partir do Intermediário 65 pela reação com o respectivo correspondente ácido borônico e o correspondente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il éster que foram adquiridos de fontes comerciais, exceto quando indicado em contrário

Exemplo 90

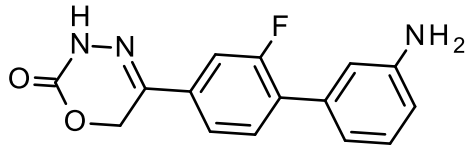
5-[4-(2-Aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1261] LC-MS (Método 1): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Exemplo 91

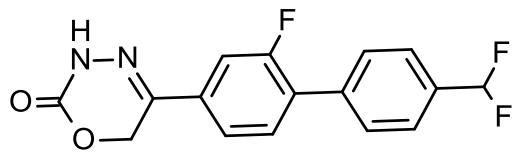
5-[4-(3-Aminofenil)-3-fluoro-fenil]-3,6-di-hidro-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1262] LC-MS (Método 1): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 92

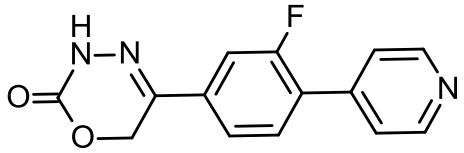
5-[4'-(Difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1263] LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

Exemplo 93

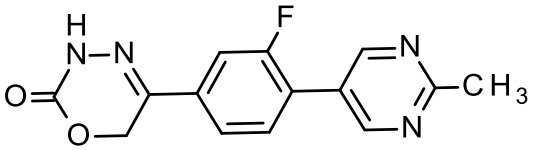
5-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1264] LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

Exemplo 94

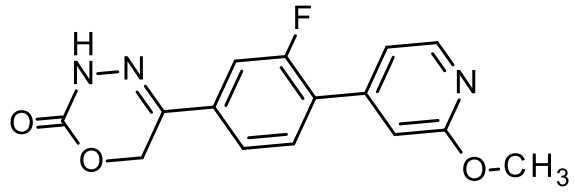
5-[3-Fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1265] LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Exemplo 95

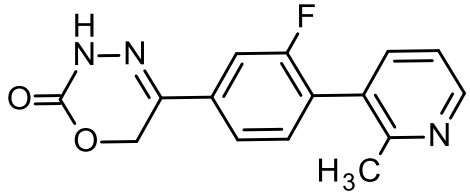
5-[3-Fluoro-4-(2-metóxipiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1266] LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Exemplo 96

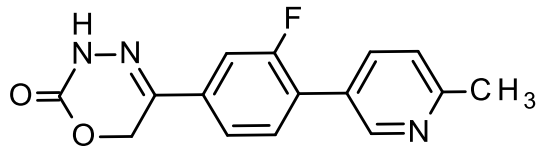
5-[3-Fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1267] C-MS (Método 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 97

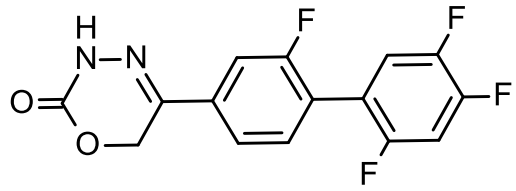
5-[3-Fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1268] LC-MS (Método 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 98

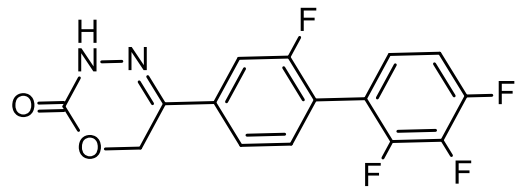
5-(2,2',4',5'-Tetrafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1269] LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

Exemplo 99

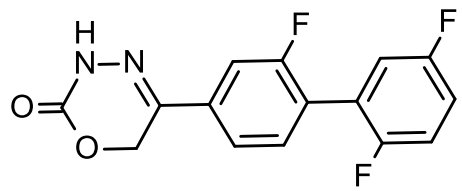
5-(2,2',3',4'-Tetrafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1270] LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

Exemplo 100

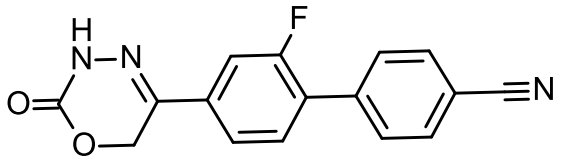
5-(2,2',5'-Trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1271] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Exemplo 101

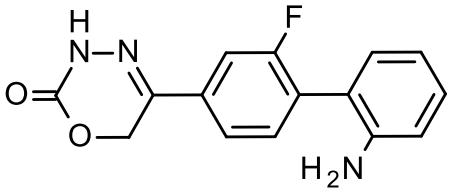
2'-Fluoro-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila



[1272] LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

Exemplo 102

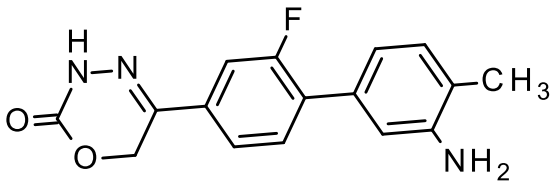
5-(2'-Amino-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1273] LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 103

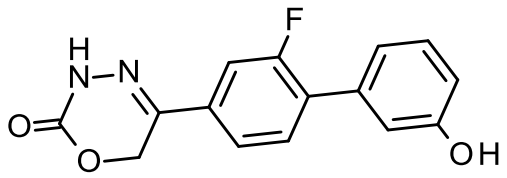
5-(3'-Amino-2-fluoro-4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1274] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

Exemplo 104

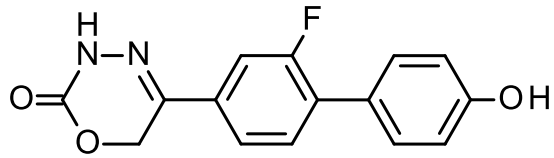
5-(2-Fluoro-3'-hidróxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1275] LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Exemplo 105

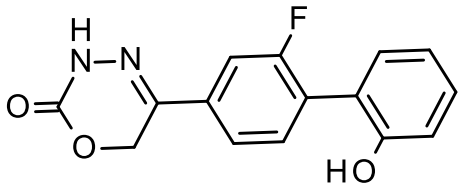
5-(2-Fluoro-4'-hidróxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1276] LC-MS (Método 1): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Exemplo 106

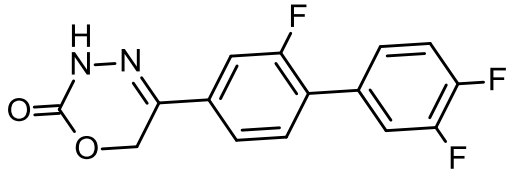
5-(2-Fluoro-2'-hidróxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1277] LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Exemplo 107

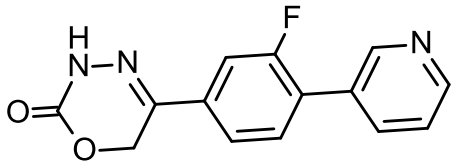
5-(2,3',4'-Trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1278] LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Exemplo 108

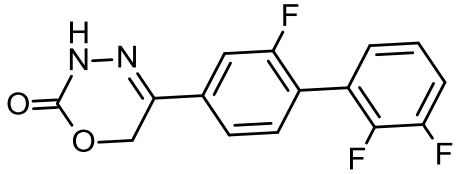
5-[3-Fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1279] LC-MS (Método 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

Exemplo 109

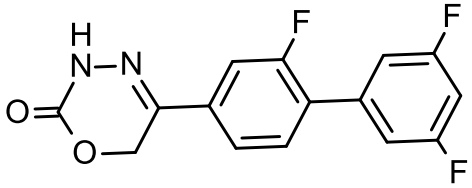
5-(2,2',3'-Trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1280] LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Exemplo 110

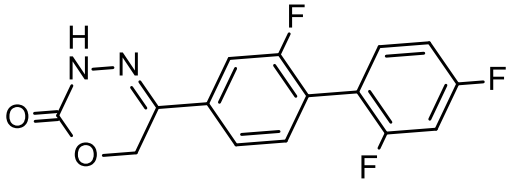
5-(2,3',5'-Trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1281] LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Exemplo 111

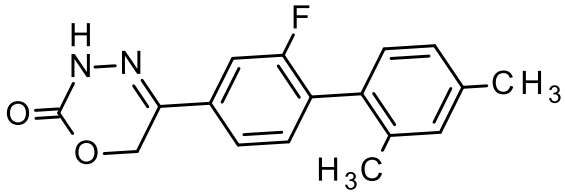
5-(2,2',4'-Trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1282] LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Exemplo 112

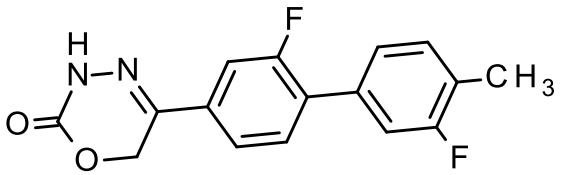
5-(2-Fluoro-2',4'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1283] LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Exemplo 113

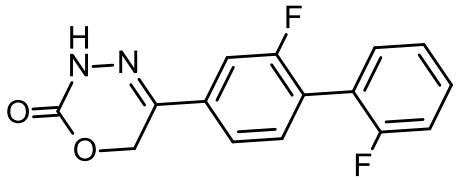
5-(2,3'-Difluoro-4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1284] LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

Exemplo 114

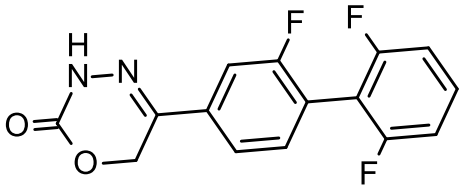
5-(2,2'-Difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1285] LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Exemplo 115

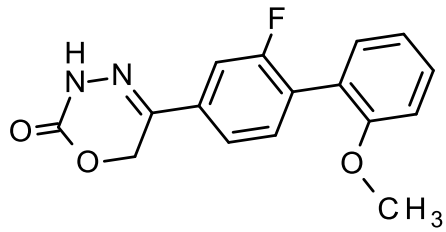
5-(2,2',6'-Trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1286] LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Exemplo 116

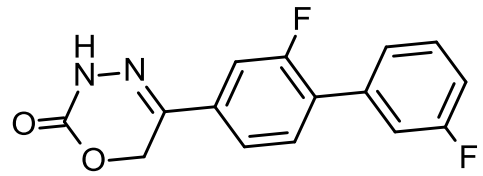
5-(2-Fluoro-2'-metóxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1287] LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

Exemplo 117

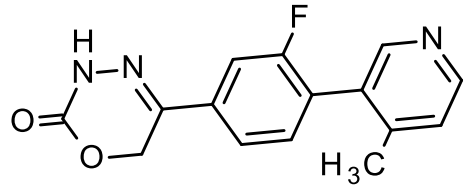
5-(2,3'-Difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1288] LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Exemplo 118

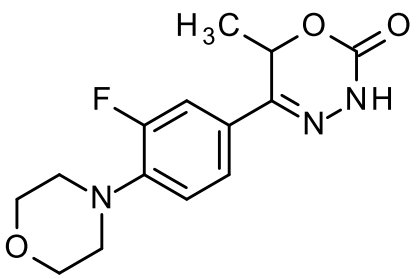
5-[3-Fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1289] LC-MS (Método 1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Exemplo 119

(rac)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

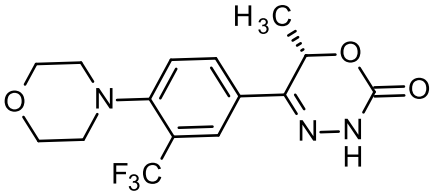


[1290] Seguindo um procedimento da documentação (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), a 370 mg de (rac)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidróxipropan-1-ona (1,46 mmol, Intermediário 33) em 4 mL de EtOH e 5-6 gotas de HCl 0,1 N foram adicionados 131 mg (1,46 mmol) de metil hidrazinacarboxilato, e a reação foi aquecida até o refluxo durante 1 hora. Após o resfriamento, a mistura foi concentrada e mais EtOH seguido pela concentração foi feito duas vezes para remover água e ácido residuais. À mistura bruta foi adicionada uma solução de NaOEt (350 mg de sódio consumidos em 5 mL de EtOH), e a mistura foi agitada durante a noite. No dia seguinte, o sólido foi filtrado e adicionado a uma mistura levemente acídica (HCl) água e EtOAc. A camada de EtOAc foi separada, secada e concentrada para produzir 107 mg (25%) de produto como um sólido branco-sujo.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -120.66. LC-MS (Método 5): 294 $[M+H]^+$

Exemplo 120

(6S)-6-Metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1291] A 3,30 g de (S)-2-hidróxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (10,8 mmol, Intermediário 41) e 972 mg de metil hidrazinacarboxilato (10,8 mmol) em 10 mL de MeOH foram adicionadas 6 gotas de HCl 0,1 N (aq), e a reação foi

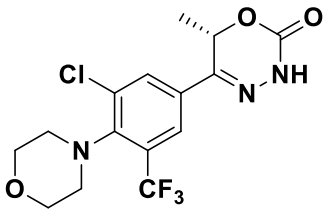
aquecida na temperatura de refluxo durante 1 hora. Após o resfriamento, a mistura foi concentrada, foi adicionado MeOH e concentrado para remover água e HCl (duas vezes). A mistura da reação bruta foi dissolvida em ca. 20 mL de EtOH e adicionada à solução de NaOEt (12,4 g de sódio (54 mmol) consumida em 30 mL de EtOH). Após 90 min., 3 mL de ácido acético foram adicionados resultando em precipitação abundante. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com EtOH, dissolvidos em EtOAc e lavados com água. O EtOAc foi secado, concentrado para produzir 980 mg do composto titular como um sólido branco (26%) que foi recristalizado a partir de EtOH.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60,29. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.72, 148.98, 146.92, 129.73, 127.71, 127.11 (q, J = 29.4 Hz), 125.04 (q, J = 5.0, 4.4 Hz), 123.83, 119.53, 71.87, 67.12, 53.45, 17.36. MS: 344 (M + 1)+.

[1292] A cromatografia SCF quiral separou os enantiômeros: Coluna: ChiralPak AD-H, 250x4,6 mm, 5 um, Modificador de fase móvel: 100% Metanol, Gradiente: Metanol de 3 a 50% por 8 minutos, taxa de fluxo: 4 mL/min., Pressão posterior: 100 bar, Temperatura da coluna: 40 °C. A detecção de UV foi de 200-400 nm. A proporção de picos correspondente a enantiômeros a 6,36 e 7,15 min foi de 99.61:0.39.

Exemplo 121

(6S)-5-(-[(3-Cloro-4--(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



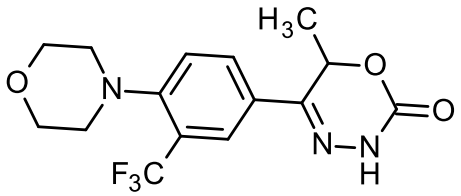
[1293] Uma solução de 104 mg (0,304 mmol) de (S)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Exemplo 120) foi dissolvida em 2 mL de HOAc, e

a solução foi resfriada a 15-20 °C com um banho gelado. A essa solução foi adicionado 0,295 mL de uma solução de NaOCl (10-15% de cloro disponível, Aldrich). Após 30 minutos ca. outros 100 µL de solução de NaOCl foram adicionados. Após mais 30 minutos, o conteúdo da reação foi transferido a um funil de separação juntamente com água e CH_2Cl_2. A camada de CH_2Cl_2 foi separada e enxaguada com uma solução de Na_2SO_3, em seguida, salmoura, antes da secagem e concentração. A cromatografia com EtOAc a 20-40% (duas vezes) produziu 19 mg do produto limpo (17%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.84 – 3.63 (m, 4H), 2.74 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61,14. LC-MS (Método 5): Massa 378 (M + 1)+.

Exemplo 126

(rac)-6-Metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1294] Uma solução de 100 mg de (rac)-2-hidróxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (0,33 mmol, Intermediário 40), 33 mg de metil hidrazinacarboxilato (0,36 mmol) e 2 gotas de HCl 0,1 N em 1 mL MeOH foi aquecida a 60 °C durante 1 hora. Após resfriamento, a reação foi concentrada, MeOH foi adicionado duas vezes seguido por concentração para remover água e HCl residuais. O produto bruto foi dissolvido em 1 mL de MeOH e a isso foi adicionado uma solução de NaOMe (75 mg de Na consumida em 1 mL de MeOH), e a solução foi agitada durante 2 horas antes da adição de 200 µL de HOAc. Os precipitados dissolvem-se com agitação e foram transferidos para um funil de separação com água e EtOAc. A camada de EtOAc foi separada, secada, concentrada e cromatografada com EtOAc a 20-50% para produzir 39 mg do produto como um sólido branco (35%).

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 3.05 – 2.96 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

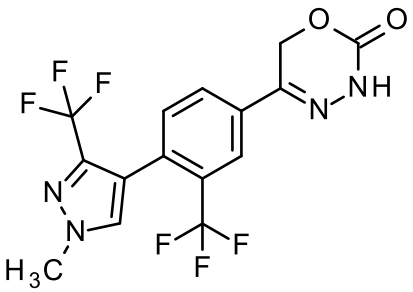
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60,29. LC-MS (Método 5): 344 (M + 1)+.

[1295] A cromatografia SCF quiral separou os enantiômeros do exemplo 126: Coluna: ChiralPak AD-H, 250x4,6 mm, 5 um, Modificador de fase móvel: 100% Metanol, Gradiente: Metanol de 3 a 50% por 8 minutos, taxa de fluxo: 4 mL/min., Pressão posterior: 100 bar, Temperatura da coluna: 40 °C. A detecção de UV foi de 200-400 nm. Tempo de retenção de enantiômeros: 6,30 e 7,10 min.

[1296] Os seguintes exemplos: Exemplo 127 – Exemplo 130 foram preparados de maneira semelhante ao exemplo 3 a partir do Intermediário 64 pela reação com o respectivo correspondente ácido borônico e o correspondente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il éster que foram adquiridos de fontes comerciais, exceto quando indicado em contrário.

Exemplo 127

5-{4-[1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

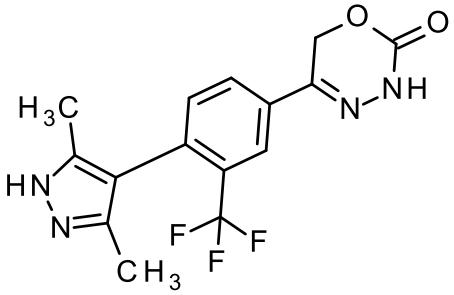


[1297] LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.02), 2.522 (1.30), 3.987 (14.22), 5.464 (16.00), 7.511 (2.16), 7.531 (2.32), 7.986 (1.57), 7.990 (1.64), 8.007 (1.39), 8.010 (1.52), 8.063 (3.50), 8.094 (3.14), 8.098 (2.96), 11.253 (4.82).

Exemplo 128

5-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

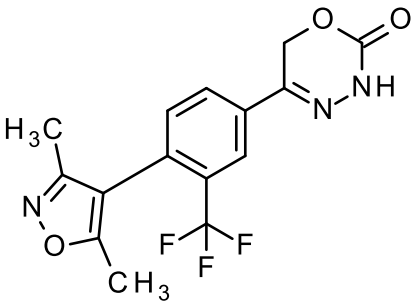


[1298] LC-MS (Método 2): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.875 (1.00), 1.947 (0.99), 2.518 (1.20), 2.523 (0.87), 2.539 (16.00), 5.462 (6.32), 7.370 (0.92), 7.390 (0.95), 7.962 (0.61), 7.966 (0.62), 7.983 (0.54), 7.986 (0.58), 8.085 (1.23), 8.089 (1.15), 11.215 (1.68), 12.345 (0.47).

Exemplo 129

5-[4-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

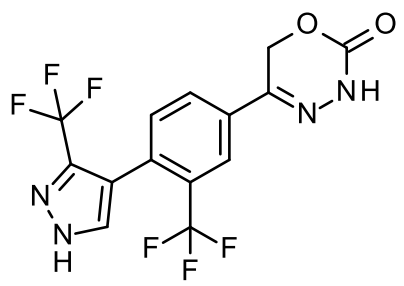


[1299] LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.966 (16.00), 2.074 (7.48), 2.169 (12.93), 2.518 (0.86), 2.523 (0.59), 5.476 (12.53), 7.542 (1.69), 7.562 (1.79), 8.045 (1.11), 8.048 (1.16), 8.065 (0.99), 8.068 (1.09), 8.143 (2.21), 8.148 (2.04).

Exemplo 130

5-{3-(Trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

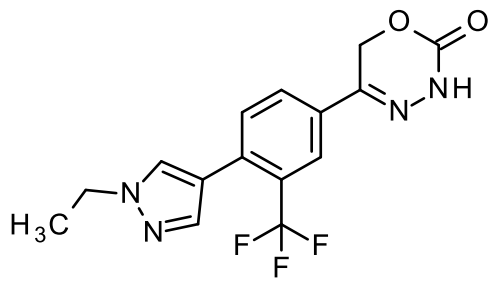


[1300] LC-MS (Método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 377 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.45), 2.518 (1.64), 2.523 (1.09), 5.466 (16.00), 7.513 (2.08), 7.533 (2.23), 7.984 (1.53), 7.988 (1.58), 8.004 (1.34), 8.008 (1.47), 8.081 (3.12), 8.094 (3.11), 8.098 (2.90), 11.248 (1.64).

Exemplo 131

5-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1301] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (120 mg, 431 µmol, Intermediário 64), (1-etil-1H-pirazol-4-il)ácido borônico (90,4 mg, 646 µmol), carbonato de potássio (119 mg, 861 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (12,3 mg, 25,8 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,9 mL) e água (650 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (10,2 mg, 12,9 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro

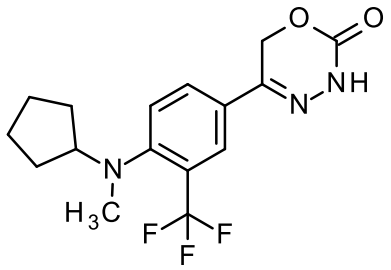
resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 45,0 mg (95 % de pureza, 29 % de rendimento) do composto titular.

[1302] LC-MS (Método 1): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos) m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.388 (6.84), 1.406 (14.43), 1.424 (6.92), 2.075 (1.76), 2.518 (3.48), 2.523 (2.49), 4.168 (1.84), 4.187 (5.81), 4.205 (5.52), 4.223 (1.78), 5.443 (16.00), 7.639 (2.44), 7.648 (4.66), 7.660 (2.64), 7.949 (1.60), 7.953 (1.67), 7.969 (1.37), 7.974 (1.48), 8.017 (4.66), 8.061 (3.08), 8.066 (2.91), 11.201 (3.48).

Exemplo 132

5-{4-[Ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1303] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e N-metilciclopentanamina (99 µl, 840 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 2,40 mg (95 % de pureza, 2 % de rendimento) do composto titular.

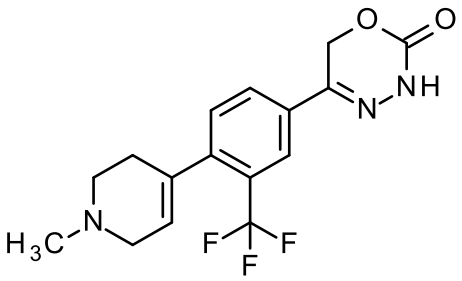
[1304] LC-MS (Método 2): Rt = 1,41 min; MS (ESIpos) m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.326 (0.78), 1.345 (1.03), 1.354 (1.09), 1.374 (1.03), 1.393 (0.48), 1.457 (0.54), 1.466 (0.74), 1.473 (1.26), 1.485 (1.36), 1.492 (1.20), 1.503 (1.05), 1.572 (0.50), 1.586 (0.99), 1.603 (1.42), 1.613 (1.14), 1.624 (0.76), 1.647 (0.76), 1.665 (0.99), 1.677 (1.14), 1.694 (1.05), 1.705 (0.76), 2.332 (0.80), 2.518 (4.29), 2.523 (3.01), 2.539

(0.78), 2.565 (16.00), 3.496 (0.68), 3.513 (0.97), 3.532 (0.62), 5.396 (14.95), 7.641 (1.63), 7.663 (1.88), 7.927 (4.79), 7.932 (2.46), 7.943 (1.61), 7.948 (0.85), 11.124 (3.94).

Exemplo 133

5-[4-(1-Metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1305] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (109 mg, 391 µmol, Intermediário 64), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (131 mg, 587 µmol), carbonato de potássio (108 mg, 782 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,2 mg, 23,5 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,5 mL) e água (500 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (9,23 mg, 11,7 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 61,0 mg (95 % de pureza, 44 % de rendimento) do composto titular.

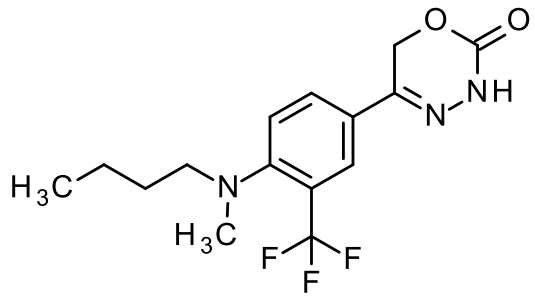
[1306] LC-MS (Método 1): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos) m/z = 340 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (0.64), 2.276 (15.55), 2.311 (2.18), 2.316 (2.25), 2.322 (1.96), 2.518 (1.45), 2.523 (1.12), 2.536 (2.66), 2.549 (4.64), 2.563 (1.94), 2.951 (3.63),

2.958 (3.57), 5.418 (16.00), 5.563 (1.89), 7.431 (2.37), 7.451 (2.55), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 7.931 (1.43), 7.934 (1.64), 7.981 (3.40), 7.985 (3.07).

Exemplo 134

5-{4-[Butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



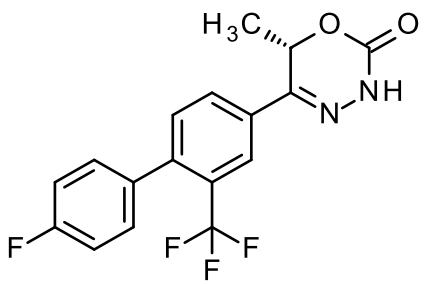
[1307] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e N-metilbutan-1-amina (99 µl, 840 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 32,0 mg (95 % de pureza, 24 % de rendimento) do composto titular.

[1308] LC-MS (Método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIpos) m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.814 (4.69), 0.833 (11.78), 0.850 (5.68), 1.223 (1.11), 1.240 (1.92), 1.260 (2.01), 1.279 (1.38), 1.297 (0.42), 1.361 (0.68), 1.375 (0.99), 1.380 (1.33), 1.399 (1.84), 1.413 (0.85), 1.418 (1.11), 1.435 (0.42), 2.323 (0.49), 2.327 (0.72), 2.332 (0.52), 2.518 (2.56), 2.523 (1.91), 2.673 (16.00), 2.943 (2.08), 2.962 (2.58), 2.980 (1.98), 5.382 (15.03), 7.517 (1.94), 7.538 (2.11), 7.890 (1.22), 7.895 (1.63), 7.920 (3.73), 7.925 (1.96), 11.095 (4.03).

Exemplo 135

(6S)-5-[4'-Fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1309] Em um recipiente de reação, (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (96,0 mg, 328 µmol, Intermediário 74), (4-fluorofenil)ácido borônico (68,9 mg, 492 µmol), carbonato de potássio (90,7 mg, 656 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (9,38 mg, 19,7 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (1,5 mL) e água (500 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II) (7,74 mg, 9,84 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 65,0 mg (95 % de pureza, 53 % de rendimento) do composto titular.

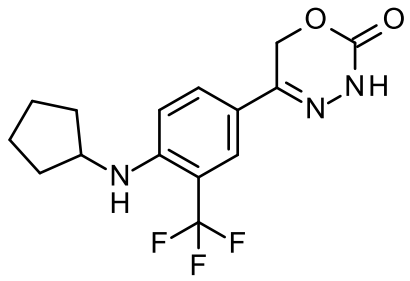
[1310] Ângulo rotacional: -303,9° (DMSO, 1,0000 g/100 ml, 20 °C, 589 nm)

[1311] LC-MS (Método 2): Rt = 1,28 min; MS (ESIneg): m/z = 351 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 1.47 (d, 3H)

Exemplo 136

5-[4-(Ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



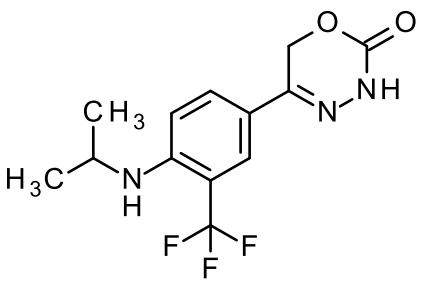
[1312] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 mL) e ciclopentanamina (83 µl, 840 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 59,0 mg (95 % de pureza, 45 % de rendimento) do composto titular.

[1313] LC-MS Método 1): Rt = 1,30 min; MS (ESIpos) m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.498 (0.84), 1.515 (1.31), 1.531 (1.56), 1.546 (2.28), 1.556 (2.19), 1.574 (1.62), 1.581 (1.20), 1.589 (1.27), 1.593 (1.23), 1.605 (0.51), 1.609 (0.52), 1.614 (0.67), 1.629 (0.56), 1.633 (0.49), 1.637 (0.49), 1.659 (1.46), 1.674 (1.72), 1.688 (1.12), 1.959 (0.59), 1.976 (1.28), 1.988 (1.45), 2.005 (1.58), 2.018 (0.99), 2.074 (0.98), 2.518 (4.95), 2.523 (3.46), 3.916 (0.51), 3.932 (0.97), 3.948 (1.00), 3.963 (0.57), 5.108 (1.49), 5.125 (1.44), 5.301 (16.00), 6.942 (2.14), 6.964 (2.28), 7.738 (3.92), 7.744 (2.52), 7.766 (1.60), 7.771 (1.31), 10.898 (4.59).

Exemplo 137

5-[4-(Propan-2-ilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1314] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, Intermediário 66) foi

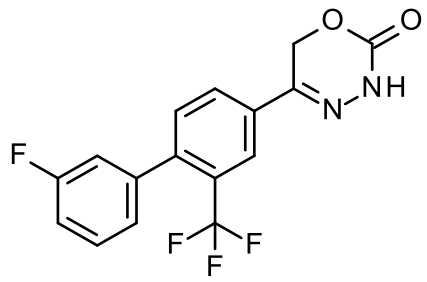
dissolvido em DMSO (1,0 mL) e propan-2-amina (46 µl, 550 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 35,0 mg (95 % de pureza, 22 % de rendimento) do composto titular.

[1315] LC-MS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos) m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,195 (15,78), 1,211 (16,00), 1,232 (0,44), 2,518 (2,46), 2,522 (1,54), 3,806 (0,43), 3,822 (0,66), 3,841 (0,67), 3,857 (0,44), 5,018 (1,03), 5,038 (1,00), 5,297 (12,01), 6,936 (1,55), 6,957 (1,64), 7,737 (3,71), 7,761 (1,17), 10,890 (3,44).

Exemplo 138

5-[3'-Fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1316] Em um recipiente de reação, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (136 mg, 487 µmol, Intermediário 64), 2-(3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (162 mg, 731 µmol), carbonato de potássio (135 mg, 974 µmol) e diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,9 mg, 29,2 µmol) foram suspensos em 1,4-dioxano (2,2 mL) e água (370 µL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 5 min. Posteriormente, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) (11,5 mg, 14,6 µmol) foi adicionado. Novamente, o nitrogênio foi passado através da mistura de reação. A mistura foi agitada a 80 °C durante 3 horas em bloco de aquecimento. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro

resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 93,0 mg (95 % de pureza, 54 % de rendimento) do composto titular.

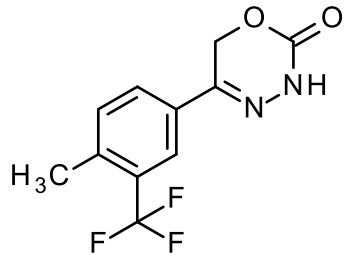
[1317] LC-MS (Método 2): Rt = 1,23 min; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (0.76), 1.171 (1.52), 1.189 (0.73), 1.986 (2.93), 2.518 (1.50), 2.522 (0.92), 4.016 (0.63), 4.034 (0.63), 5.475 (16.00), 7.171 (1.74), 7.192 (2.71), 7.199 (1.44), 7.223 (1.29), 7.284 (0.68), 7.288 (0.65), 7.290 (0.67), 7.305 (1.39), 7.311 (1.34), 7.325 (0.83), 7.327 (0.83), 7.331 (0.80), 7.334 (0.73), 7.490 (1.02), 7.505 (1.32), 7.509 (1.45), 7.524 (1.55), 7.530 (1.08), 7.538 (2.61), 7.545 (1.03), 7.558 (2.72), 8.014 (1.67), 8.019 (1.78), 8.035 (1.49), 8.038 (1.66), 8.113 (3.37), 8.118 (3.19), 11.259 (4.93).

[1318] Os compostos a seguir, do Exemplo 139 ao Exemplo 156, foram preparados em analogia ao procedimento descrito no Exemplo 3 a partir do Intermediário 64 pela reação com o respectivo correspondente ácido borônico ou o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il éster correspondente que foram adquiridos de fontes comerciais, exceto se indicado em contrário.

Exemplo 139

5-[4-Metil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

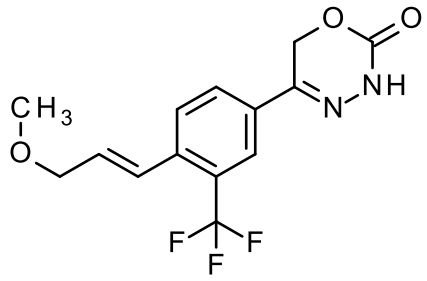


[1319] LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 257 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,96), 2,474 (6,67), 2,478 (6,66), 2,518 (0,94), 2,522 (0,57), 5,403 (16,00), 7,538 (1,74), 7,558 (1,96), 7,859 (1,42), 7,863 (1,50), 7,883 (1,33), 7,953 (2,78), 11,155 (3,34).

Exemplo 140

5-{4-[3-Metóxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

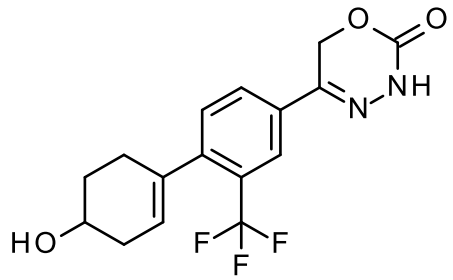


[1320] LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 313 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.27), 2.522 (0.83), 3.319 (16.00), 3.331 (13.80), 4.105 (1.72), 4.109 (1.86), 4.117 (1.86), 4.122 (1.83), 5.424 (7.79), 6.556 (0.61), 6.595 (0.81), 6.835 (0.54), 6.841 (0.55), 6.874 (0.42), 6.880 (0.42), 7.938 (4.05), 7.976 (1.82), 11.203 (2.37).

Exemplo 141

(rac)-5-[4'-Hidróxi-2-(trifluorometil)-2',3',4',5'-tetra-hidro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



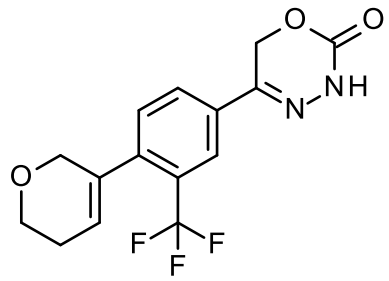
[1321] LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIneg) m/z = 339 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.064 (1.48), 1.177 (0.71), 1.563 (0.63), 1.575 (0.49), 1.582 (0.52), 1.588 (0.73), 1.594 (0.86), 1.606 (0.49), 1.618 (0.79), 1.836 (0.79), 1.845 (0.83), 1.855 (0.66), 1.865 (0.64), 1.876 (0.64), 1.949 (0.50), 1.956 (0.57), 1.968 (0.55), 1.975 (0.55), 1.993 (0.63), 2.000 (0.66), 2.012 (0.68), 2.019 (0.62), 2.278 (2.23), 2.327 (0.73), 2.331 (0.71), 2.340 (0.87), 2.384 (0.68), 2.518 (0.85), 2.522 (0.55), 2.539 (0.51), 3.771 (0.43), 3.782 (0.68), 3.790 (0.85), 3.796 (0.78), 3.801 (0.82), 4.724 (4.22), 4.735 (3.92), 5.411 (16.00),

5.440 (1.74), 7.407 (2.63), 7.427 (2.78), 7.892 (1.82), 7.896 (1.93), 7.912 (1.60), 7.916 (1.79), 7.964 (3.75), 7.968 (3.41), 11.178 (5.86).

Exemplo 142

5-[4-(5,6-Di-hidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

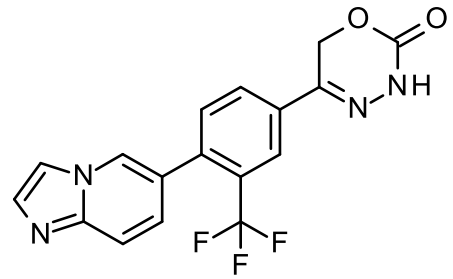


[1322] LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIneg): m/z = 325 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.94), 2.204 (2.14), 2.214 (2.16), 2.518 (1.14), 2.523 (0.73), 3.753 (2.48), 3.767 (5.24), 3.780 (2.38), 4.151 (4.13), 4.156 (4.10), 5.421 (16.00), 5.763 (1.71), 7.497 (2.48), 7.518 (2.69), 7.922 (1.72), 7.925 (1.81), 7.942 (1.52), 7.946 (1.67), 8.009 (3.48), 8.013 (3.21), 11.206 (4.88).

Exemplo 143

5-[4-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

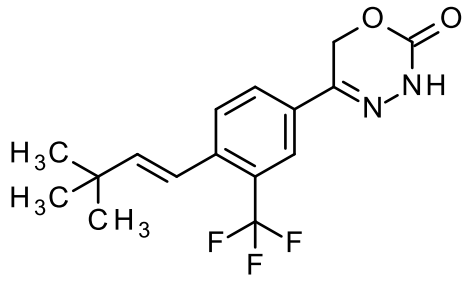


[1323] LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.21), 2.522 (1.42), 5.491 (16.00), 7.180 (1.78), 7.204 (1.95), 7.630 (3.35), 7.649 (6.76), 7.652 (9.28), 7.675 (2.96), 8.005 (5.24), 8.048 (1.88), 8.052 (1.96), 8.068 (1.65), 8.071 (1.79), 8.147 (3.72), 8.150 (3.50), 8.630 (3.88), 11.276 (5.50).

Exemplo 144

5-{4-[3,3-Dimetilbut-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

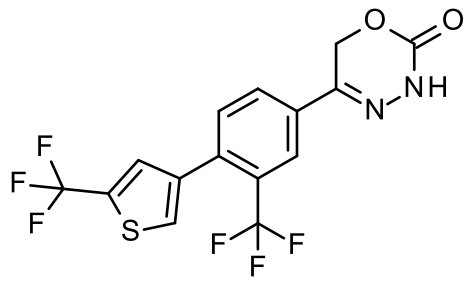


[1324] LC-MS (Método 1): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.112 (16.00), 2.074 (0.56), 5.420 (3.54), 6.553 (1.48), 7.877 (0.71), 7.922 (0.56), 7.943 (0.48), 7.950 (0.91), 11.187 (1.16).

Exemplo 145

5-{3-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

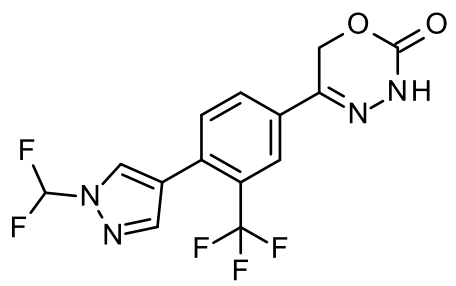


[1325] LC-MS (Método 2): R_t = 1,34 min; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.07), 2.518 (1.51), 2.523 (0.90), 5.472 (16.00), 7.640 (2.38), 7.660 (2.58), 7.801 (2.85), 8.016 (1.70), 8.020 (1.81), 8.029 (4.25), 8.033 (4.41), 8.040 (1.69), 8.118 (3.18), 8.122 (2.97), 11.268 (5.08).

Exemplo 146

5-{4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



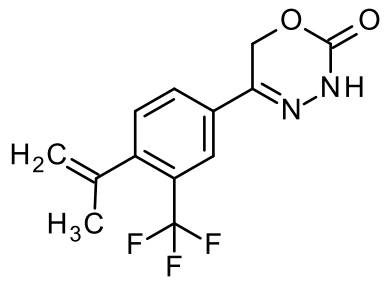
[1326] A 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (900,0 mg, 3,2 mmol, Intermediário 64), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (946 mg, 3,88 mmol, CAS 1206640-82-5), carbonato de potássio (892 mg, 6,5 mmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (92 mg, 194 µmol) em 1,4-dioxano (15 mL) e água (5 mL) (atmosfera de nitrogênio) foi adicionado cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio(II) (76 mg, 97 µmol) e a mistura da reação foi agitada durante 15 horas a 80 °C. A mistura da reação foi despejada em água e extraída quatro vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi diluído com DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório (condições ácidas), para obter 766 mg (99 % de pureza, 65 % de rendimento) do composto titular desejado.

[1327] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 5.46 (s, 2H)

Exemplo 147

5-[4-(Prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

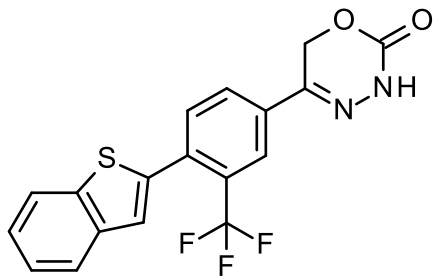


[1328] LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 283 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.050 (11.86), 2.074 (0.50), 2.518 (1.27), 2.522 (0.78), 4.863 (3.04), 5.295 (2.22), 5.299 (3.26), 5.303 (2.18), 5.424 (16.00), 7.474 (2.45), 7.494 (2.62), 7.928 (1.66), 7.932 (1.81), 7.948 (1.47), 7.952 (1.69), 7.992 (3.47), 7.995 (3.05), 11.198 (4.16).

Exemplo 148

5-[4-(1-Benzotiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

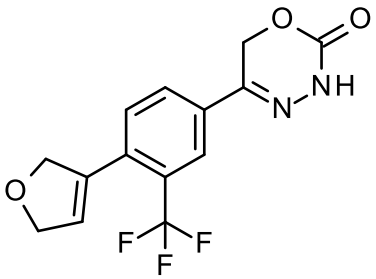


[1329] LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.57), 2.327 (0.51), 2.522 (1.96), 2.669 (0.51), 5.486 (16.00), 7.410 (0.44), 7.414 (0.74), 7.428 (2.23), 7.434 (2.91), 7.443 (4.69), 7.451 (3.14), 7.457 (2.43), 7.471 (0.80), 7.475 (0.47), 7.525 (5.46), 7.774 (2.77), 7.794 (3.15), 7.925 (2.05), 7.934 (1.26), 7.942 (1.75), 7.948 (1.82), 8.025 (1.93), 8.031 (1.79), 8.040 (1.11), 8.048 (3.61), 8.070 (1.77), 8.074 (1.90), 8.162 (3.87), 8.166 (3.76), 11.297 (5.22).

Exemplo 149

5-[4-(2,5-Di-hidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

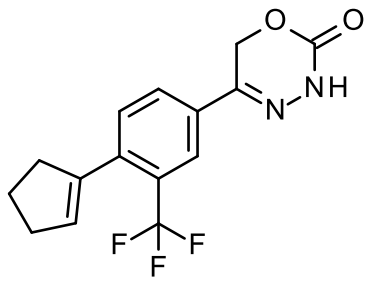


[1330] LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327 (0.45), 2.518 (1.74), 2.523 (1.11), 2.669 (0.46), 4.746 (1.09), 4.757 (2.48), 4.760 (2.45), 4.764 (2.22), 4.770 (3.35), 4.792 (2.88), 4.805 (2.24), 4.815 (0.92), 5.433 (16.00), 5.437 (2.82), 6.102 (2.35), 7.597 (2.34), 7.617 (2.56), 7.949 (1.69), 7.953 (1.74), 7.969 (1.46), 7.973 (1.56), 8.054 (3.27), 8.057 (3.02), 11.230 (4.55).

Exemplo 150

5-[4-(Ciclopent-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

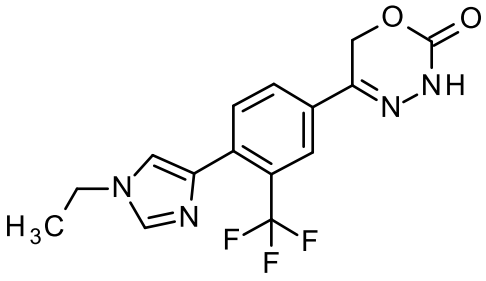


[1331] LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.940 (0.63), 1.959 (2.02), 1.978 (2.99), 1.996 (2.24), 2.015 (0.77), 2.074 (4.02), 2.470 (1.87), 2.477 (2.41), 2.518 (2.20), 2.522 (1.26), 2.615 (1.28), 2.620 (1.39), 2.634 (2.18), 2.639 (2.08), 2.652 (1.26), 2.658 (1.13), 2.664 (0.69), 2.668 (0.50), 5.420 (16.00), 5.781 (2.28), 7.497 (2.46), 7.517 (2.66), 7.906 (1.75), 7.909 (1.81), 7.926 (1.54), 7.930 (1.66), 7.997 (3.48), 8.000 (3.21), 11.191 (4.59).

Exemplo 151

5-[4-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

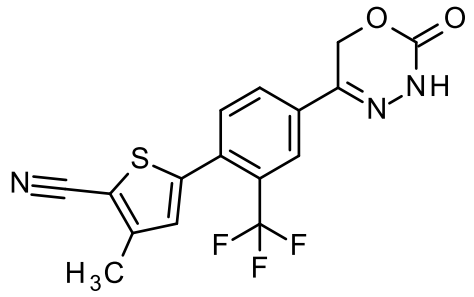


[1332] LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ [ppm]: 0.000 (6.19), 1.438 (6.42), 1.456 (13.18), 1.475 (6.58), 1.555 (2.58), 1.942 (0.65), 3.969 (1.94), 3.987 (5.59), 4.005 (5.47), 4.024 (1.78), 5.213 (16.00), 7.520 (4.84), 7.711 (1.85), 7.715 (1.93), 7.732 (2.06), 7.736 (2.12), 7.922 (3.82), 8.055 (3.05), 8.076 (2.69), 8.284 (1.68).

Exemplo 152

3-Metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]tiofeno-2-carbonitrila

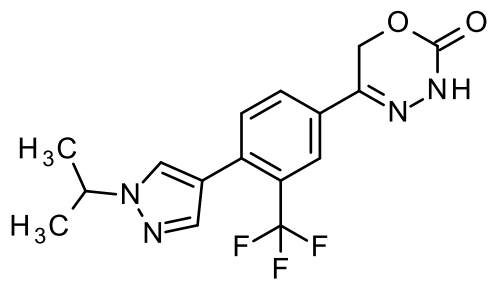


[1333] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.81), 2.442 (16.00), 2.518 (1.66), 2.523 (1.09), 5.470 (11.67), 7.264 (3.83), 7.713 (1.86), 7.734 (2.07), 8.040 (1.30), 8.044 (1.35), 8.060 (1.11), 8.064 (1.21), 8.149 (2.53), 8.152 (2.40), 11.311 (3.61).

Exemplo 153

5-{4-[1-(Propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



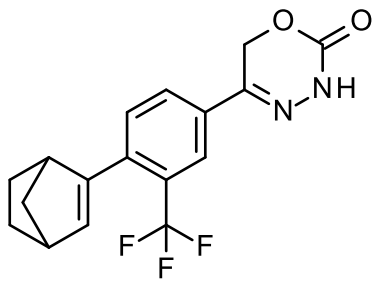
[1334] LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.442 (15.58), 1.459 (16.00), 2.074 (0.44), 2.326 (0.54), 2.331 (0.41), 2.522 (1.75), 2.668

(0.54), 2.673 (0.41), 4.551 (1.01), 4.568 (1.37), 4.584 (0.99), 5.444 (9.60), 7.644 (2.97), 7.653 (1.70), 7.674 (1.71), 7.947 (1.06), 7.951 (1.19), 7.968 (0.90), 7.972 (1.06), 8.033 (3.24), 8.059 (2.07), 8.063 (2.11), 11.200 (3.20).

Exemplo 154

(rac)-5-[4-(Biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

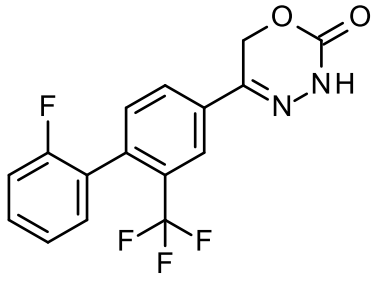


[1335] LC-MS (Método 2): R_t = 1,39 min; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.103 (1.01), 1.122 (0.42), 1.127 (0.42), 1.143 (1.33), 1.165 (1.23), 1.181 (1.16), 1.204 (1.33), 1.226 (0.57), 1.239 (1.91), 1.259 (2.01), 1.552 (1.41), 1.568 (1.00), 1.573 (1.23), 1.728 (0.77), 1.736 (1.30), 1.743 (0.97), 1.755 (1.97), 1.762 (1.94), 1.772 (0.88), 1.779 (1.17), 1.787 (0.72), 2.327 (0.40), 2.518 (1.66), 2.523 (0.99), 2.669 (0.42), 3.014 (1.99), 3.017 (1.99), 3.115 (2.26), 5.416 (16.00), 6.148 (2.52), 6.155 (2.43), 7.420 (2.58), 7.440 (2.74), 7.899 (1.83), 7.902 (1.88), 7.919 (1.62), 7.923 (1.72), 7.999 (3.61), 8.003 (3.32), 11.193 (4.98).

Exemplo 155

5-[2'-Fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

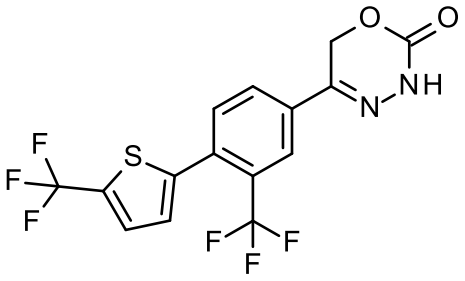


[1336] LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.38), 2.518 (1.38), 2.523 (0.93), 5.482 (16.00), 7.279 (0.79), 7.282 (0.85), 7.298 (1.94), 7.301 (2.29), 7.306 (1.21), 7.318 (2.17), 7.326 (2.53), 7.329 (2.48), 7.344 (1.32), 7.350 (2.10), 7.362 (0.54), 7.367 (0.44), 7.490 (0.61), 7.495 (0.54), 7.504 (0.72), 7.508 (1.04), 7.511 (0.90), 7.516 (0.66), 7.521 (0.73), 7.527 (0.82), 7.528 (1.00), 7.534 (0.55), 7.546 (2.33), 7.566 (2.26), 8.026 (1.43), 8.030 (1.52), 8.047 (1.29), 8.050 (1.41), 8.128 (2.88), 8.132 (2.71), 11.261 (0.84).

Exemplo 156

5-{3-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

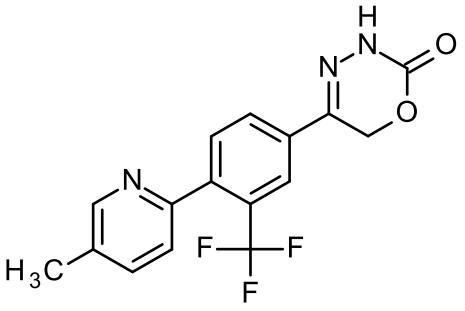


[1337] LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.71), 2.523 (1.80), 5.476 (16.00), 5.758 (0.90), 7.308 (1.89), 7.316 (1.94), 7.757 (2.58), 7.777 (3.04), 7.785 (2.32), 7.788 (2.37), 7.792 (1.65), 7.795 (2.22), 7.797 (2.14), 8.041 (1.87), 8.045 (1.91), 8.062 (1.57), 8.066 (1.68), 8.159 (3.53), 8.162 (3.35), 11.307 (4.85).

Exemplo 157

5-[4-(5-Metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

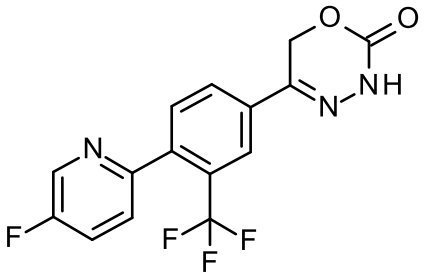


[1338] A uma solução de 5-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-3H-1,3,4-oxadiazin-2(6H)-ona (100 mg, 0,3 mmol, Intermediário 78), em 3 mL de N,N-dimetilformamida foram adicionados 5-metilpiridin-2-ácido ilborônico (85 mg, 0,6 mmol), carbonato de césio (303 mg, 0,9 mmol), acetato de paládio(II) (7 mg, 0,03 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (34 mg, 0,03 mmol) e cloreto de cobre(I) (31 mg, 0,3 mmol). A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a conclusão da reação, a mistura da reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguida por água e, em seguida, foi secada em sulfato de sódio. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC prep. (Coluna : Xbridge prep. C18 5µm 19*150mm ; Fase móvel A: Água (0,1% TFA), Fase móvel B: ACN; Taxa de fluxo: 20 ml/min; Gradiente: 25 %B a 52%B em 8 min; 254 & 220nm; temp. amb.:7,23 min). O solvente foi removido por liofilização para produzir 11 mg (11%) do composto titular como um sólido branco. MS(ESIpos): m/z = 336 (M+H)+.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

Exemplo 158

5-[4-(5-Fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

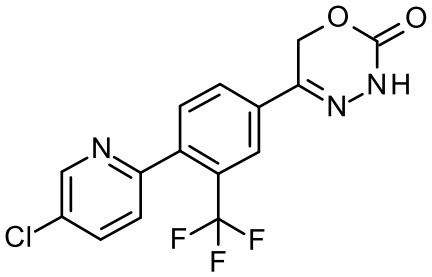


[1339] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 157 a partir do Intermediário 78.

[1340] MS(ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

Exemplo 159

5-[4-(5-Cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

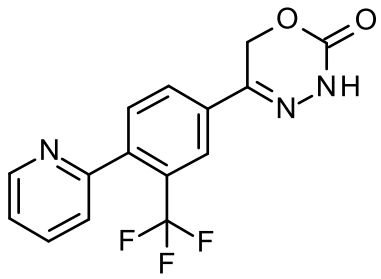


[1341] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 157 a partir do Intermediário 78.

[1342] MS(ESIpos): m/z = 356 $(M+H)^+$.

Exemplo 160

5-[4-(Piridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

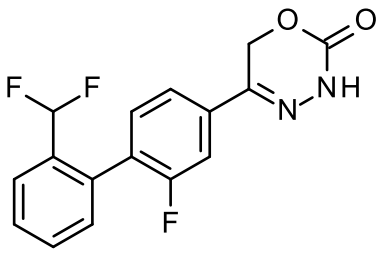


[1343] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 157 a partir do Intermediário 78.

[1344] MS(ESIpos): m/z = 322 $(M+H)^+$.

Exemplo 161

5-[2'-(Difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



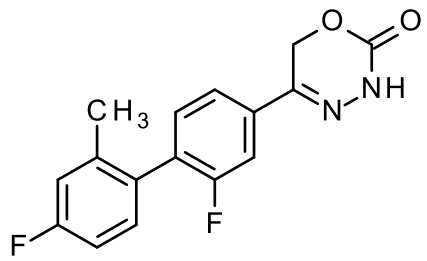
[1345] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1346] LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327 (0.56), 2.332 (0.41), 2.518 (3.66), 2.522 (2.23), 2.539 (0.72), 2.673 (0.42), 5.420 (16.00), 6.640 (1.33), 6.776 (2.59), 6.913 (1.22), 7.395 (1.43), 7.411 (1.68), 7.435 (1.39), 7.456 (2.95), 7.475 (1.80), 7.613 (0.51), 7.628 (1.57), 7.631 (1.66), 7.644 (3.75), 7.647 (4.44), 7.651 (7.09), 7.656 (3.06), 7.668 (2.39), 7.672 (2.33), 7.680 (2.78), 7.684 (1.97), 7.749 (1.67), 7.754 (1.82), 7.770 (1.35), 11.225 (4.66).

Exemplo 162

5-(2,4'-Difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



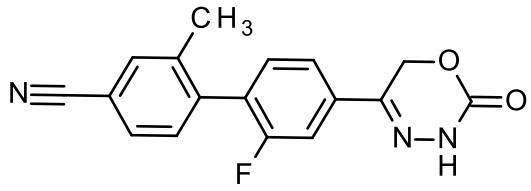
[1347] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1348] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.145 (11.95), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (2.83), 2.523 (1.78), 2.669 (0.70), 2.673 (0.51), 5.409 (16.00), 7.103 (0.60), 7.110 (0.70), 7.125 (1.41), 7.131 (1.66), 7.146 (1.37), 7.153 (0.94), 7.164 (0.43), 7.167 (0.41), 7.207 (1.43), 7.214 (1.29), 7.232 (1.48), 7.239 (1.33), 7.247 (1.80), 7.262 (1.88), 7.269 (1.46), 7.284 (1.30), 7.372 (0.66), 7.376 (0.51), 7.390 (0.52), 7.393 (0.64), 7.397 (1.36), 7.417 (2.96), 7.436 (1.60), 7.464 (0.83), 7.484 (0.55), 7.627 (4.67), 7.630 (2.19), 7.650 (4.12), 8.095 (0.52), 8.115 (0.49), 11.198 (4.49).

Exemplo 163

2'-Fluoro-2-metil-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila



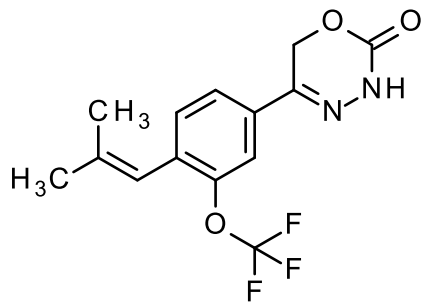
[1349] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1350] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.186 (14.22), 2.326 (0.41), 2.522 (1.38), 2.669 (0.42), 5.416 (16.00), 7.440 (3.40), 7.447 (1.50), 7.460 (3.99), 7.467 (3.36), 7.487 (1.93), 7.665 (6.13), 7.684 (2.12), 7.687 (2.88), 7.691 (2.86), 7.759 (2.10), 7.762 (2.17), 7.779 (1.83), 7.782 (1.94), 7.866 (3.86), 11.224 (5.70).

Exemplo 164

5-[4-(2-Metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



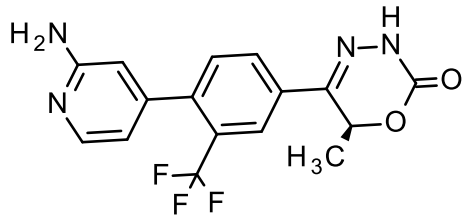
[1351] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 73.

[1352] LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,765 (12,45), 1,767 (12,30), 1,922 (10,62), 1,925 (10,53), 2,075 (0,51), 2,518 (1,75), 2,523 (1,16), 5,385 (16,00), 6,238 (2,53), 7,463 (2,46), 7,484 (3,00), 7,669 (5,19), 7,674 (3,38), 7,677 (2,32), 7,686 (2,32), 7,690 (1,32), 11,160 (4,38).

Exemplo 165

(6S)-5-[4-(2-Aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



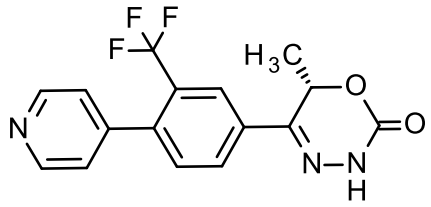
[1353] (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (97%, 200 mg, 0,66 mmol, Intermediário 74), 2-aminopiridina-4-ácido borônico pinacol éster (219 mg, 0,66 mmol) ,2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil [XPhos] (19 mg, 39,78 µmol) e K_2CO_3 (0,88 mL, 1,33 mmol) foram agitados em 1,4-Dioxano (2,65 mL). A mistura foi cuidadosamente desgaseificada com nitrogênio durante 5 minutos. Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), pré-catalisador X-Phos aminobifenil cloreto de paládio [XPhos-Pd-G2] (31 mg, 19,89 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi aquecida em um tubo selado a 80°C durante 1 hora. Foi permitido que a mistura resfriasse em temperatura ambiente, em seguida, foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com salmoura (10 mL). A camada aquosa foi lavada com EtOAc (10 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 anídrico, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em Biotage Isolera™ (10 g KP-Sil, eluindo com heptanos-EtOAc, 1:0 a 0:1) para produzir o composto titular (146,3 mg, 61%, 97% de pureza) como um sólido bege.

[1354] LCMS (Método 4, 7 min) Rt= 1,33 min, MS (ESIPos): m/z = 351,1 (M+H)+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.00-5.86 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)

Exemplo 166

(6S)-6-Metil-5-[4-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

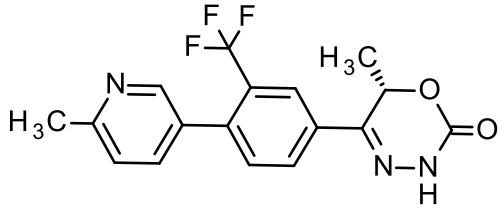


[1355] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1356] LC-MS (Método 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

Exemplo 167

(6S)-6-Metil-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

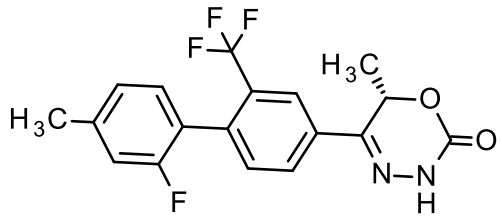


[1357] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1358] LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Exemplo 168

(6S)-5-[2'-Fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

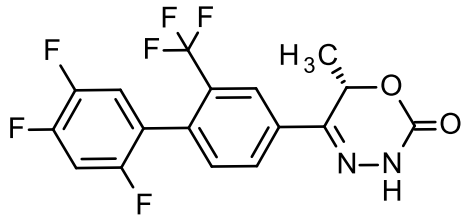


[1359] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1360] LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

Exemplo 169

(6S)-6-Metil-5-[2',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

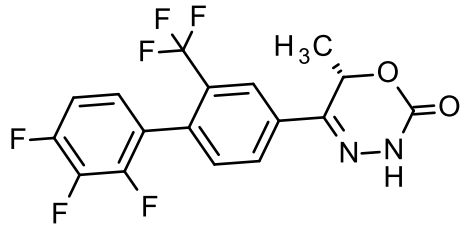


[1361] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1362] LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Exemplo 170

(6S)-6-Metil-5-[2',3',4'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

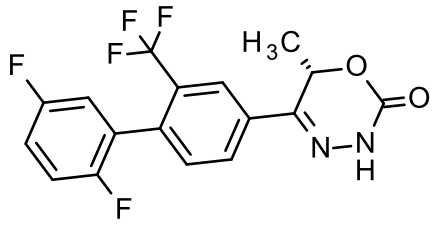


[1363] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1364] LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Exemplo 171

(6S)-5-[2',5'-Difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

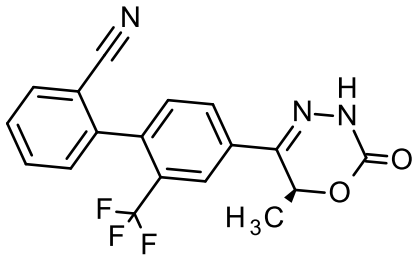


[1365] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1366] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 172

4'-[(6S)-6-Metil-2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il]-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carbonitrila

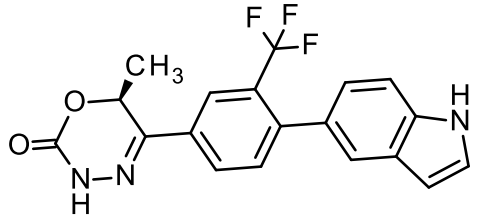


[1367] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1368] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Exemplo 173

(6S)-5-[4-(1H-Indol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

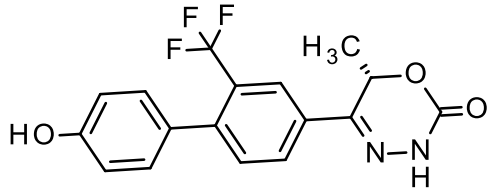


[1369] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1370] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Exemplo 174

(6S)-5-[4'-Hidróxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

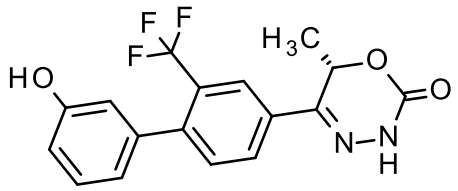


[1371] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1372] LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

Exemplo 175

(6S)-5-[3'-Hidróxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

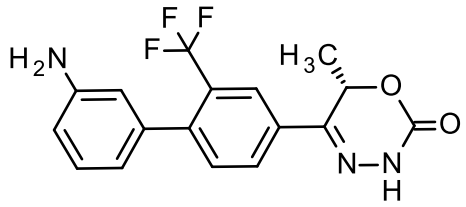


[1373] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1374] LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

Exemplo 176

(6S)-5-[3'-Amino-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

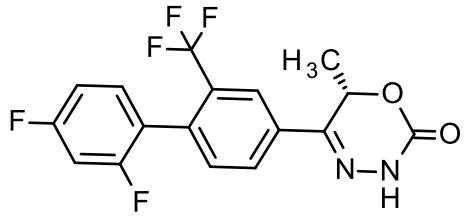


[1375] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1376] LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Exemplo 177

(6S)-5-[2',4'-Difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

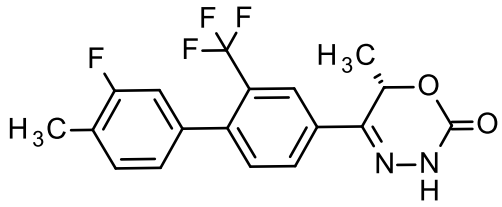


[1377] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1378] LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 178

(6S)-5-[3'-Fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

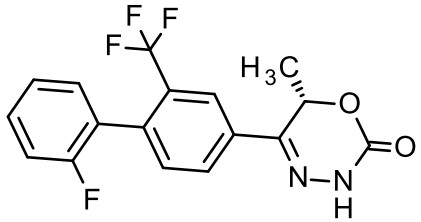


[1379] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1380] LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

Exemplo 179

(6S)-5-[2'-Fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

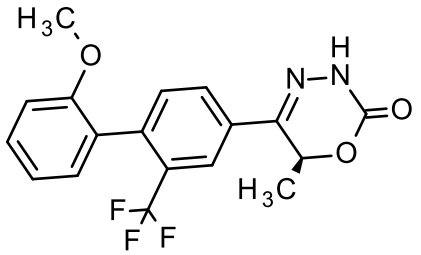


[1381] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1382] LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Exemplo 180

(6S)-5-[2'-Metóxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

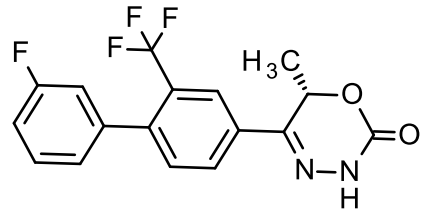


[1383] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1384] LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Exemplo 181

(6S)-5-[3'-Fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

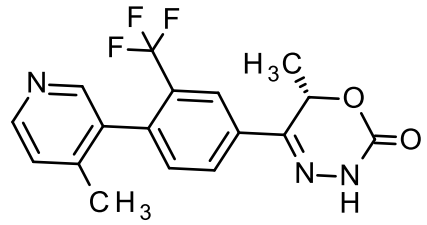


[1385] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1386] LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Exemplo 182

(6S)-6-Metil-5-[4-(4-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

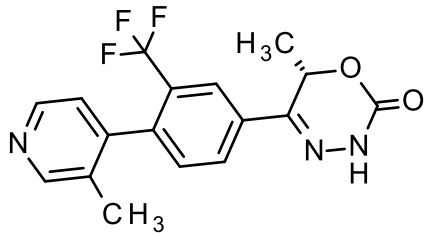


[1387] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1388] LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Exemplo 183

(6S)-6-Metil-5-[4-(3-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

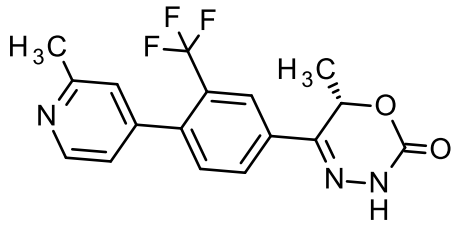


[1389] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1390] LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Exemplo 184

(6S)-6-Metil-5-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

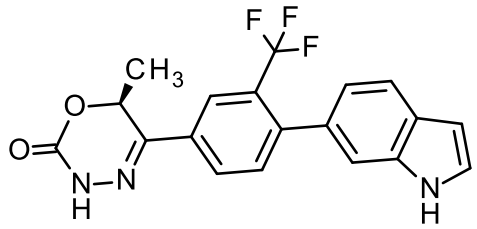


[1391] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1392] LC-MS (Método 1): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Exemplo 185

(6S)-5-[4-(1H-Indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

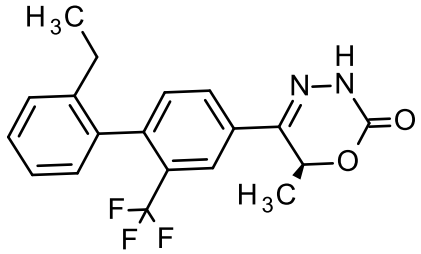


[1393] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1394] LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Exemplo 186

(6S)-5-[2'-Etil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

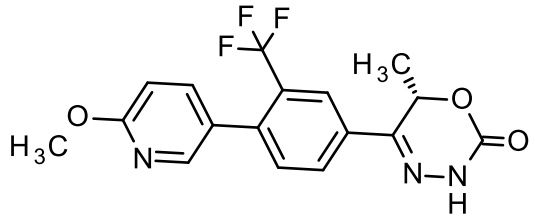


[1395] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1396] LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

Exemplo 187

(6S)-5-[4-(6-Metóxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

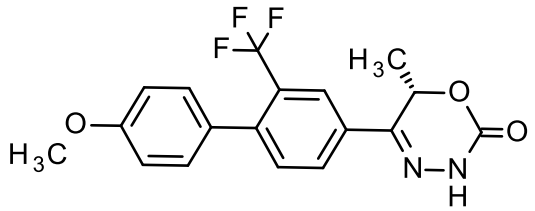


[1397] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1398] LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

Exemplo 188

(6S)-5-[4'-Metóxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

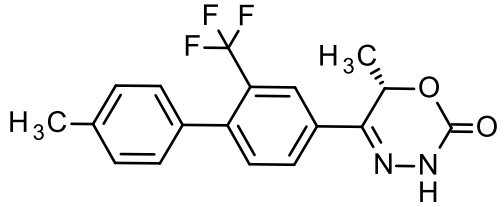


[1399] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1400] LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Exemplo 189

(6S)-6-Metil-5-[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

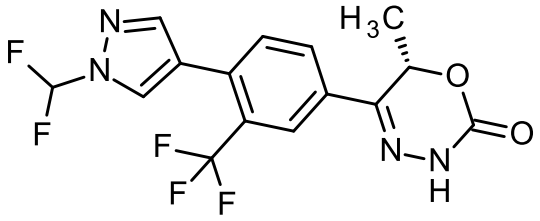


[1401] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

[1402] LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

Exemplo 190

(6S)-5-{4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1403] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 74.

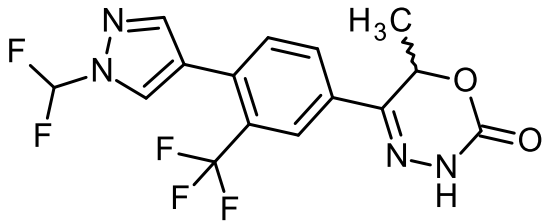
[1404] LCMS (Método 3, 2 min) 100% @ Rt = 1,10 mins, MS (ESIPos): m/z = 374,90 $(M+H)^+$

[1405] LCMS (Método 3, 7 min) 100% @ Rt = 3,83 mins, MS (ESIPos): m/z = 374,85 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofórmio-d) δ = 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 - 7.52 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.90 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Exemplo 191

(rac)-5-{4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



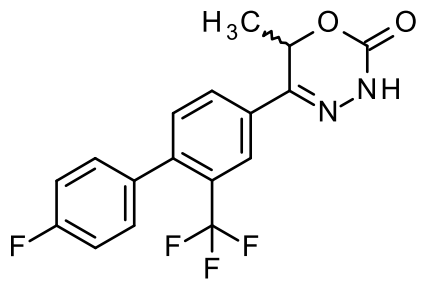
[1406] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 68.

[1407] LCMS (Método 3, 7 min) 100% @ Rt = 2,97 mins, MS (ESIPos): m/z = 375,1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 5.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 8.01 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H).

Exemplo 192

(rac)-5-[4'-Fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1408] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 68.

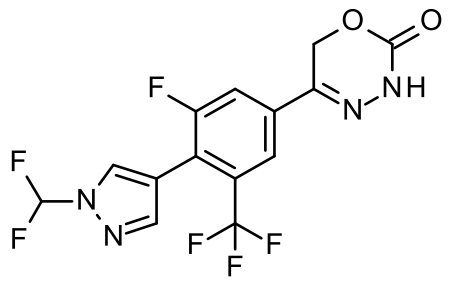
[1409] LCMS (Método 4, 7 min) Rt= 3,62 min, MS (ESIPos): m/z = 353,1 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 - 1.50 (m, 3H), 5.94 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 11.30 (s, 1H).

[1410] Condições de análise quiral: Coluna: Celulose-3 25 cm, Fase móvel: 25% Etanol: 75% CO_2, Taxa de fluxo: 4 mL/min., UV a 280 nm, tempo de execução: 5 min., íon neg. MS

Exemplo 193

5-{4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1411] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 69.

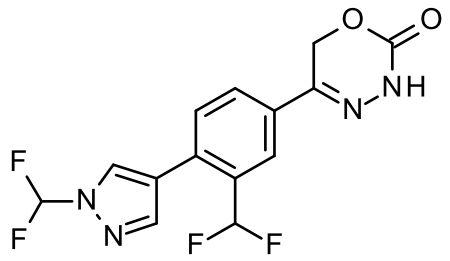
[1412] LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.77), 2.523 (2.01), 5.458 (16.00), 7.764 (1.60), 7.911 (3.39), 7.950 (4.30), 7.965

(1.44), 7.969 (1.74), 7.991 (7.30), 8.059 (1.39), 8.506 (5.10), 11.345 (4.91).

Exemplo 195

5-{3-(Difluorometil)-4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



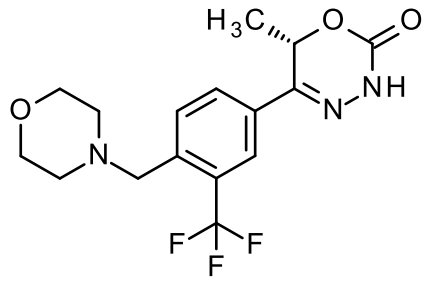
[1413] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 77.

[1414] LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.323 (0.47), 2.327 (0.66), 2.522 (5.80), 2.665 (0.49), 2.669 (0.67), 5.442 (16.00), 7.007 (1.44), 7.143 (3.09), 7.279 (1.29), 7.677 (2.23), 7.697 (2.73), 7.755 (1.76), 7.897 (2.13), 7.901 (4.21), 7.916 (1.69), 8.049 (4.88), 8.085 (6.78), 8.505 (6.67), 11.194 (4.98).

Exemplo 196

(6S)-6-Metil-5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1415] Uma mistura bifásica de (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (200 mg, 0,68 mmol, Intermediário 74), potássio (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato (212 mg, 1,03 mmol), acetato de potássio (201 mg, 2,05 mmol), acetato de paládio (II) (20,2 mg, 0,03 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propóxi-1,1'-bifenil // RuPhos (31,9 mg, 0,07 mmol) em tolueno/água (12:1

v:v; 3,4 mL) foi desgaseificada via balão cheio de nitrogênio durante 5 minutos. A mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 16 horas. Após esse período, a mistura da reação foi diluída com EtOAc e água e foi filtrada através de um filtro de Celite. A camada orgânica foi isolada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada em ($MgSO_4$), filtrada e concentrada em vácuo. O material residual foi purificado por cromatografia Biotage Isolera™ (sílica gel, eluindo com heptanos-EtOAc, 1:0 a 0:1), com as frações combinadas desejadas e concentrado em vácuo. A goma resultante foi dissolvida em dietil éter e concentrada em vácuo para produzir o composto desejado (135 mg, 53%) como um sólido amarelo.

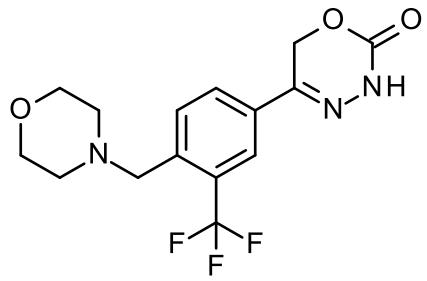
[1416] LCMS (Método 3, 2 min) 100% @ Rt = 0,79 min, MS (ESIpos): m/z = 358,05 $(M+H)^+$.

[1417] LCMS (Método 3, 7 min) 96% @ Rt = 2,41 min, MS (ESIpos): m/z = 358,05 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofórmio-d) δ = 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,49 - 2,54 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,73 - 3,79 (m, 4H), 5,58 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,99 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); o material assim obtido contém 2,5% de Et_2O (por integração de sinal de NMR)

Exemplo 197

5-{4-[(Morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1418] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 196 a partir do Intermediário 64.

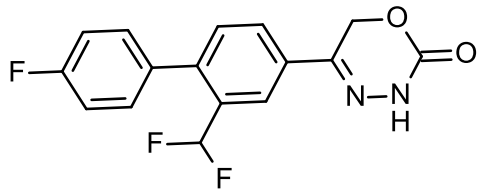
[1419] LC-MS (Método 1): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.388 (4.77), 2.399 (3.58), 2.518 (1.63), 2.523 (1.06), 3.581 (4.43), 3.592 (6.01), 3.604

(4.27), 3.640 (5.70), 5.416 (16.00), 7.858 (1.56), 7.879 (2.28), 7.959 (2.28), 7.977 (6.36), 11.182 (4.83).

Exemplo 198

5-[2-(Difluorometil)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

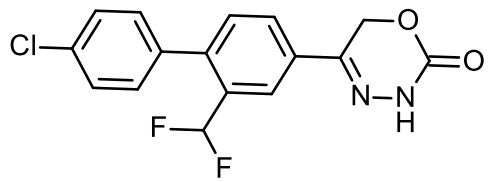


[1420] A uma solução de 5-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-3H-1,3,4-oxadiazin-2(6H)-ona (100 mg, 0,3 mmol, Intermediário 77) em dioxano/água (5 mL, v:v= 5:1) foram adicionados 1,1'-bis(difenilfosfino)cloreto de ferrocenopaládio(II) (26 mg (0,03 mmol), carbonato de sódio sólido (100 mg, 1,0 mmol) e ácido 4-fluorofenilborônico (91 mg, 0,6 mmol), e a mistura foi agitada a 100 °C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi diluído com água. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (petróleo éter: acetato de etila = 2:1) para produzir 40 mg do composto titular ainda impuro, que foi então repurificado por HPLC prep. [Coluna:XBridge C18 19*150; Fase móvel A: Água/10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase móvel B: ACN, Taxa de fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 35% B a 60% B em 8 min.] para produzir 10,8 mg (10% rendimento) do Composto como um sólido branco.

[1421] MS(ESIpos): m/z = 319 $(M-H)^+$.

Exemplo 199

5-[4'-Cloro-2-(difluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

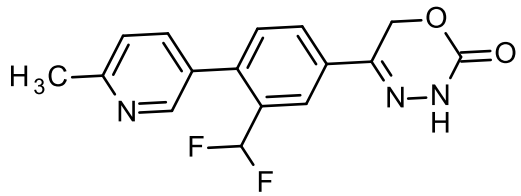


[1422] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 198 a partir do Intermediário 77.

[1423] MS(ESIpos): m/z = 335 $(M-H)^+$.

Exemplo 200

5-[3-(Difluorometil)-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

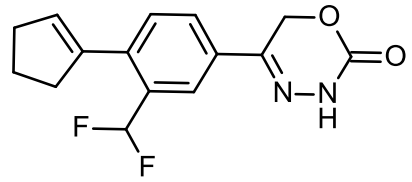


[1424] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 198 a partir do Intermediário 77.

[1425] MS(ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$.

Exemplo 201

5-[4-(Ciclopent-1-en-1-il)-3-(difluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

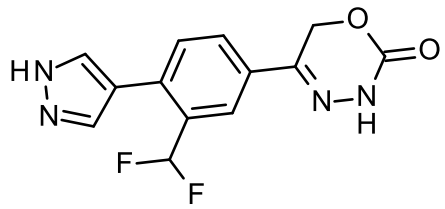


[1426] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 198 a partir do Intermediário 77.

[1427] MS(ESIpos): m/z = 291$(M-H)^+$.

Exemplo 202

5-[3-(Difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

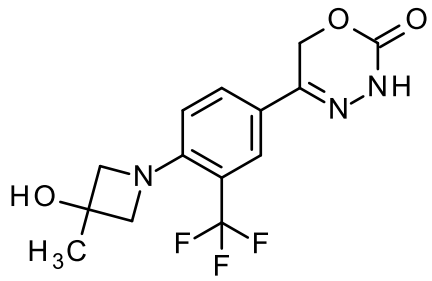


[1428] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 198 a partir do Intermediário 77.

[1429] MS(ESIpos): m/z = 293 $(M+H)^+$.

Exemplo 203

5-[4-(3-Hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



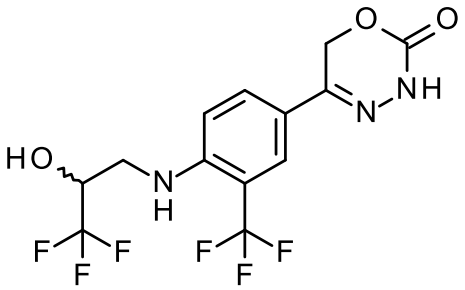
[1430] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (160 mg, 610 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (2,0 ml) e 3-metilazetidin-3-ol cloreto de hidrogênio (113 mg, 915 µmol) e carbonato de potássio (253 mg, 1,83 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 69,0 mg (95 % de pureza, 33 % de rendimento) do composto titular.

[1431] LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.439 (16.00), 2.074 (0.54), 2.323 (0.62), 2.326 (0.83), 2.331 (0.62), 2.665 (0.62), 2.669 (0.81), 2.673 (0.62), 3.892 (2.29), 3.912 (4.58), 3.946 (5.07), 3.967 (2.44), 5.311 (14.85), 5.639 (4.09), 6.619 (2.76), 6.642 (2.83), 7.736 (1.79), 7.742 (2.15), 7.764 (2.33), 7.778 (4.22), 7.782 (3.22), 10.918 (5.44).

Exemplo 204

(rac)-5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



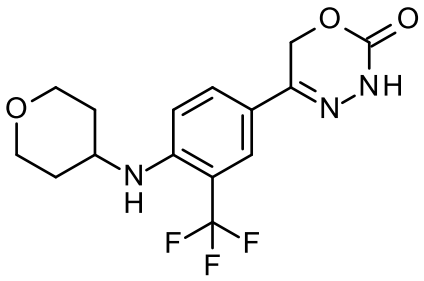
[1432] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 203 a partir do Intermediário 66.

[1433] LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.23), 2.522 (0.95), 3.366 (0.46), 3.380 (0.59), 3.385 (0.60), 3.400 (1.07), 3.419 (0.85), 3.434 (0.64), 3.547 (0.67), 3.559 (0.99), 3.572 (0.78), 3.581 (0.58), 3.593 (0.68), 3.607 (0.47), 4.233 (0.69), 4.244 (0.79), 4.251 (0.77), 4.261 (0.70), 5.309 (16.00), 5.838 (0.83), 5.852 (1.62), 5.867 (0.82), 6.615 (3.02), 6.632 (3.00), 6.975 (2.08), 6.997 (2.16), 7.759 (7.02), 7.780 (1.72), 10.911 (5.36).

Exemplo 205

5-{4-[(Oxan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



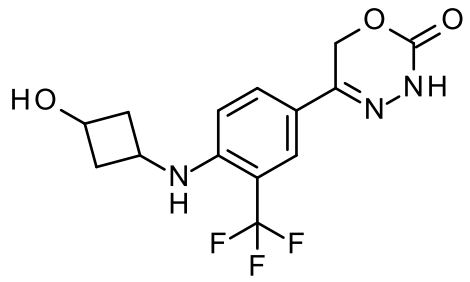
[1434] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (291 mg, 1,11 mmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (2,0 ml) e oxan-4-amina (225 mg, 2,22 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite a 100 °C. Outra porção de oxan-4-amina (113 mg, 1,11 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada durante a noite a 100 °C. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 139 mg (95 % de pureza, 35 % de rendimento) do composto titular.

[1435] LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.535 (0.43), 1.546 (0.50), 1.567 (1.09), 1.575 (1.16), 1.594 (1.29), 1.606 (1.17), 1.624 (0.65), 1.634 (0.56), 1.818 (1.67), 1.824 (1.69), 1.850 (1.33), 1.855 (1.31), 2.518 (1.10), 2.522 (0.69), 3.401 (1.24), 3.406 (1.50), 3.430 (2.82), 3.434 (2.82), 3.459 (1.61), 3.463 (1.33), 3.731 (0.61), 3.741 (0.56), 3.750 (0.60), 3.845 (1.68), 3.865 (1.26), 3.871 (1.50), 5.162 (1.41), 5.183 (1.37), 5.302 (16.00), 7.039 (1.85), 7.064 (1.98), 7.736 (4.97), 7.741 (2.83), 7.752 (1.74), 10.898 (5.13).

Exemplo 206

(cis/trans)-5-[4-{[3-hidróxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1436] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (130 mg, 496 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml), N,N-diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol) e (cis/trans)-3-aminociclobutan-1-ol cloreto de hidrogênio(135 mg, 1,09 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite e, em seguida, mais 2 dias a 100 °C. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 70,0 mg (95 % de pureza, 41 % de rendimento) do composto titular.

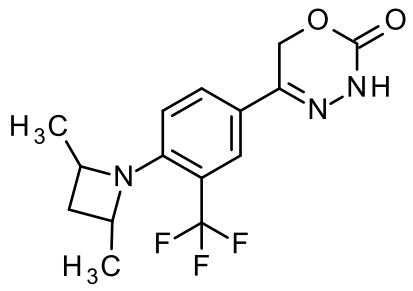
[1437] LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.805 (0.77), 1.812 (0.59), 1.825 (1.72), 1.833 (1.60), 1.846 (1.64), 1.853 (1.84), 1.867 (0.64), 1.874 (0.83), 2.254 (0.49), 2.518 (3.34), 2.523 (2.22), 2.539 (0.94), 2.696 (0.74), 2.703 (0.76), 2.713 (1.64), 2.720 (1.60), 2.725 (1.29), 2.730 (1.35), 2.735 (1.63), 2.742 (1.61),

2.752 (0.76), 2.759 (0.77), 3.449 (0.46), 3.468 (0.85), 3.484 (0.83), 3.501 (0.44), 3.855 (0.59), 3.873 (1.13), 3.890 (1.13), 3.907 (0.56), 5.095 (2.90), 5.103 (0.87), 5.111 (2.78), 5.271 (0.50), 5.296 (16.00), 5.621 (1.65), 5.636 (1.87), 6.759 (1.96), 6.782 (2.04), 7.726 (1.87), 7.742 (5.61), 10.897 (4.98).

Exemplo 207

(rac)-5-{4-[2,4-Dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



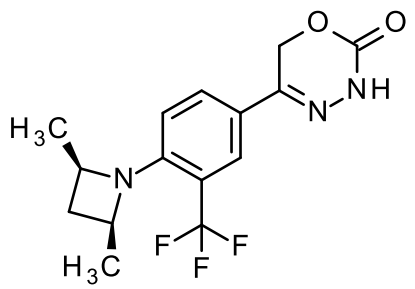
[1438] 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e (rac)-2,4-dimetilazetidina cloreto de hidrogênio (153 mg, 1,26 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 34,0 mg (95 % de pureza, 17 % de rendimento) do composto titular.

[1439] LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

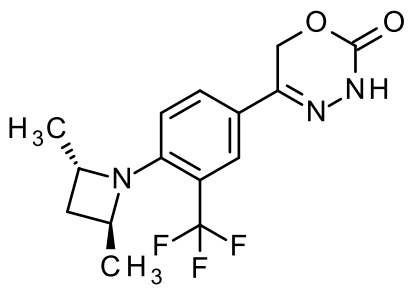
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.180 (15.90), 1.196 (16.00), 1.331 (8.34), 1.346 (8.44), 1.371 (0.78), 1.452 (0.51), 1.467 (0.99), 1.478 (0.71), 1.482 (0.68), 1.493 (0.99), 1.508 (0.54), 1.905 (0.71), 2.037 (1.87), 2.327 (1.97), 2.331 (1.43), 2.518 (8.14), 2.523 (5.45), 2.665 (1.57), 2.669 (2.14), 2.674 (2.21), 2.696 (0.68), 2.701 (0.95), 2.722 (0.48), 4.106 (0.58), 4.122 (0.99), 4.140 (0.99), 4.156 (0.61), 4.457 (2.35), 4.471 (2.31), 5.289 (1.19), 5.326 (14.33), 5.332 (13.92), 5.339 (9.02), 5.370 (1.06), 6.897 (4.09), 6.919 (4.26), 7.196 (1.19), 7.220 (1.23), 7.768 (2.76), 7.773 (3.06), 7.790 (2.45), 7.795 (3.00), 7.822 (3.03), 7.828 (7.76), 7.834 (5.79), 8.026 (0.68), 8.031 (0.61), 10.970 (8.10), 10.997 (2.55).

Exemplo 208

(cis ou trans)-5-{4-[2,4-Dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



ou



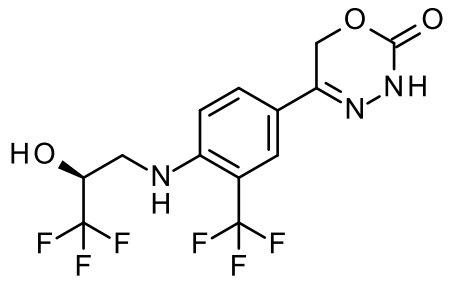
[1440] Subproduto do exemplo 207, estereoisômero único: 32,0 mg (95 % de pureza, 16 % de rendimento).

[1441] LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.180 (0.55), 1.196 (0.50), 1.330 (16.00), 1.346 (15.95), 1.452 (0.85), 1.467 (1.64), 1.478 (1.09), 1.482 (1.09), 1.493 (1.66), 1.508 (0.84), 2.323 (0.53), 2.326 (0.68), 2.331 (0.50), 2.522 (2.13), 2.653 (0.82), 2.674 (2.18), 2.679 (1.27), 2.696 (1.18), 2.700 (1.66), 2.721 (0.76), 4.105 (1.18), 4.122 (2.02), 4.140 (1.94), 4.156 (1.10), 5.339 (15.37), 7.196 (2.28), 7.219 (2.38), 7.821 (4.79), 7.827 (3.48), 7.836 (2.35), 10.997 (4.38).

Exemplo 209

5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-(2S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1442] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (530 mg, 1,86 mmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (9 mL) e (2S)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol hidrocloreto (1:1) (1,4 g, 7,8 mmol) foi adicionado, seguido por carbonato de cálcio (0,8g, 7,7 mmol). A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi

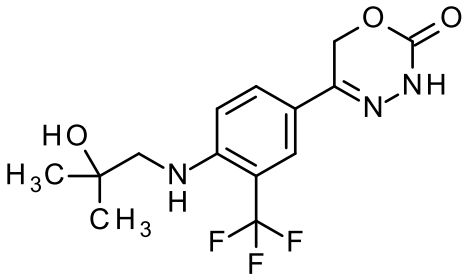
filtrada e purificada por HPLC preparatório (Básico, Gradiente: 0,00–0,50 min. 17% B (40->70mL/min.), 0,51–5,50 min. 33-34% B (70mL/min.)) para produzir 237 mg (99 % de pureza, 16 % de rendimento) do composto titular.

[1443] LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.85 (br t, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.25 (br d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H)

Exemplo 210

5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



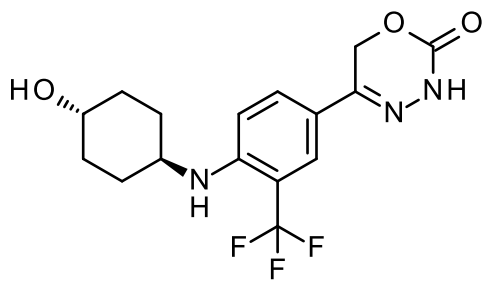
[1444] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (3,2 g, 12,3 mmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (22 mL) e 1-amino-2-metilpropan-2-ol (2,2 g, 24,6 mmol) foi adicionado, seguido por carbonato de cálcio (1,23g, 12,3 mmol). A mistura foi agitada a 100 °C durante 5 dias. A mistura da reação foi filtrada e purificada por HPLC preparatório (condições ácidas) para produzir 3,1 g (99 % de pureza, 76 % de rendimento) do composto titular.

[1445] LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.12 (d, 2H), 1.23-1.14 (m, 6H)

Exemplo 211

(trans)-5-[4-{[4-Hidroxiciclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



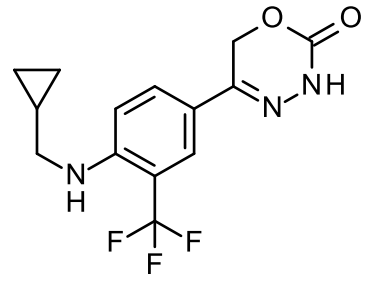
[1446] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (320 mg, 97 % de pureza, 1,18 mmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (3,0 ml) e (trans)-4-aminociclohexan-1-ol (273 mg, 2,37 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 234 mg (97 % de pureza, 54 % de rendimento) do composto titular.

[1447] LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIneg): m/z = 356 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.290 (1.19), 1.297 (1.06), 1.322 (2.77), 1.352 (2.73), 1.378 (1.12), 1.384 (1.27), 1.416 (0.42), 1.802 (1.57), 1.828 (1.98), 1.880 (2.09), 1.906 (1.44), 2.073 (0.98), 2.518 (1.45), 2.522 (0.91), 3.409 (0.73), 3.420 (1.09), 3.431 (1.29), 3.442 (1.17), 3.456 (1.01), 3.465 (0.85), 4.590 (3.68), 4.601 (3.59), 4.946 (1.58), 4.966 (1.54), 5.294 (16.00), 6.968 (2.28), 6.991 (2.43), 7.717 (4.14), 7.726 (2.26), 7.749 (1.67), 10.889 (6.00).

Exemplo 212

5-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1448] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e 1-ciclopropilmetanamina (110 µL,

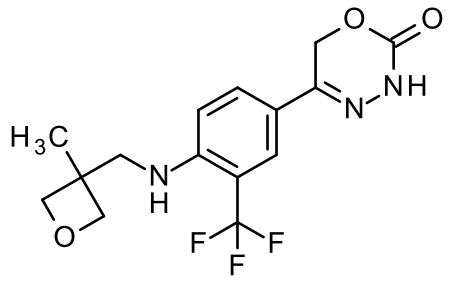
1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 102 mg (95 % de pureza, 54 % de rendimento) do composto titular.

[1449] LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.233 (0.90), 0.245 (3.25), 0.248 (2.94), 0.257 (3.23), 0.260 (3.07), 0.271 (1.18), 0.422 (1.20), 0.432 (2.85), 0.436 (3.03), 0.442 (1.50), 0.447 (1.41), 0.452 (3.06), 0.457 (2.84), 0.467 (0.95), 1.084 (0.61), 1.088 (0.61), 1.092 (0.62), 1.096 (0.52), 1.104 (1.00), 1.112 (0.51), 1.116 (0.58), 1.121 (0.58), 1.124 (0.54), 2.518 (2.09), 2.523 (1.38), 3.118 (2.18), 3.133 (3.59), 3.149 (2.08), 5.295 (16.00), 5.888 (0.75), 5.902 (1.47), 5.916 (0.72), 6.936 (2.04), 6.958 (2.15), 7.729 (5.36), 7.752 (1.52), 7.757 (1.12), 10.879 (4.64).

Exemplo 213

5-[4-{[(3-Metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1450] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (120 mg, 458 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (800 µl) e 1-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (92,6 mg, 915 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 3 dias. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 93,0 mg (95 % de pureza, 56 % de rendimento) do composto titular.

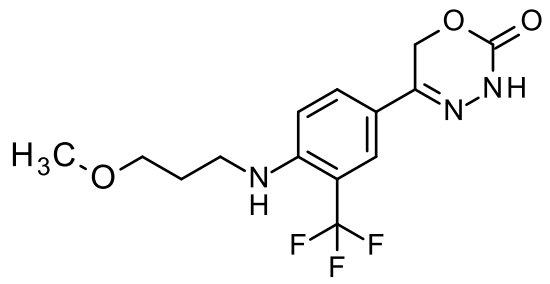
[1451] LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.275 (16.00), 2.518 (1.01), 2.523 (0.62), 3.417 (3.57), 3.432 (3.59), 4.196 (6.36), 4.211 (6.95), 4.449 (5.85), 4.464 (5.27), 5.302 (13.69), 5.943 (0.63),

5.957 (1.27), 5.972 (0.63), 6.991 (1.48), 7.013 (1.59), 7.725 (1.51), 7.744 (5.58), 10.890 (4.43).

Exemplo 214

5-{4-[(3-Metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



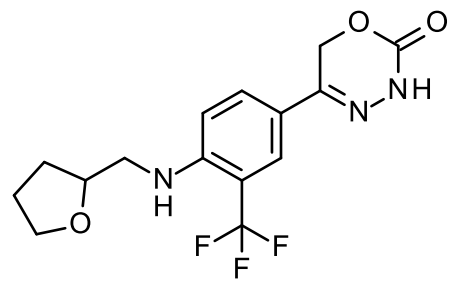
[1452] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (260 mg, 992 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (2,0 ml) e 3-metóxipropan-1-amina (200 µL, 2,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 64 horas. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 267 mg (99 % de pureza, 80 % de rendimento) do composto titular.

[1453] LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.786 (0.98), 1.801 (1.53), 1.817 (1.01), 2.073 (0.41), 2.518 (0.61), 3.243 (16.00), 3.270 (0.53), 3.286 (1.28), 3.301 (1.29), 3.316 (0.64), 3.410 (1.50), 3.425 (2.89), 3.439 (1.42), 5.293 (7.70), 6.066 (0.75), 6.852 (1.05), 6.874 (1.09), 7.730 (2.05), 7.756 (0.75), 10.878 (2.38).

Exemplo 215

(rac)-5-[4-({[Oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1454] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi

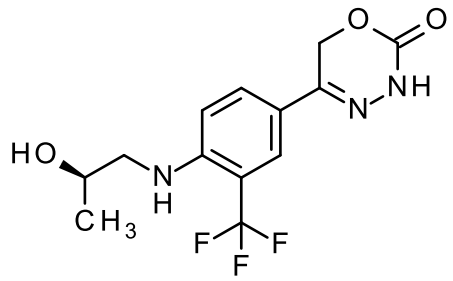
dissolvido em DMSO (1,0 ml) e (rac)-1-[oxolan-2-il]metanamina (130 µL, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 108 mg (95 % de pureza, 52 % de rendimento) do composto titular.

[1455] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.591 (0.79), 1.603 (0.56), 1.611 (0.99), 1.619 (0.88), 1.628 (0.67), 1.636 (0.62), 1.641 (1.02), 1.657 (0.57), 1.783 (0.50), 1.798 (1.22), 1.815 (1.68), 1.819 (1.63), 1.829 (1.49), 1.836 (1.72), 1.846 (0.93), 1.850 (1.20), 1.866 (0.59), 1.885 (0.69), 1.902 (0.89), 1.906 (0.56), 1.914 (0.99), 1.923 (0.64), 1.931 (0.72), 1.934 (0.68), 1.945 (0.55), 2.327 (0.41), 2.518 (1.66), 2.523 (1.12), 2.669 (0.40), 3.212 (0.48), 3.226 (0.65), 3.245 (0.96), 3.261 (1.15), 3.275 (0.85), 3.352 (1.06), 3.359 (0.66), 3.372 (0.72), 3.386 (0.49), 3.610 (0.75), 3.630 (1.56), 3.647 (2.03), 3.664 (1.09), 3.732 (1.03), 3.748 (1.82), 3.765 (1.50), 3.768 (1.38), 3.785 (0.81), 4.026 (1.18), 4.038 (1.37), 4.042 (1.23), 4.054 (1.15), 5.298 (16.00), 5.690 (0.81), 5.703 (1.49), 5.717 (0.78), 6.965 (1.95), 6.987 (2.02), 7.731 (6.98), 7.752 (1.70), 10.890 (5.24).

Exemplo 216

5-[4-{[(2R)-2-Hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1456] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (260 mg, 992 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (2,5 ml) e (2R)-1-aminopropan-2-ol (160 µL, 2,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e

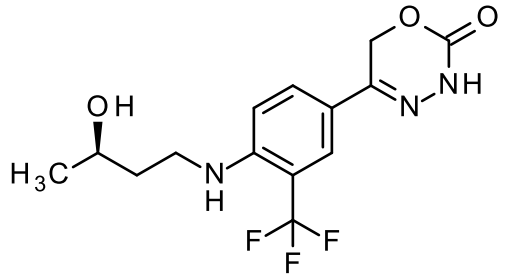
purificada por HPLC preparatório para produzir 218 mg (95 % de pureza, 66 % de rendimento) do composto titular.

[1457] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.103 (10.18), 1.118 (10.29), 2.518 (1.03), 2.522 (0.64), 3.029 (0.52), 3.041 (0.61), 3.047 (0.62), 3.060 (1.03), 3.072 (0.84), 3.079 (0.87), 3.090 (0.74), 3.197 (0.72), 3.210 (1.13), 3.224 (0.93), 3.242 (0.79), 3.256 (0.52), 3.821 (0.41), 3.834 (0.85), 3.850 (1.11), 3.866 (0.78), 4.950 (3.78), 4.962 (3.73), 5.300 (16.00), 5.644 (0.86), 5.657 (1.44), 5.670 (0.84), 6.910 (1.93), 6.932 (1.99), 7.737 (7.21), 7.757 (1.77), 10.888 (5.40).

Exemplo 217

5-[4-{[(3R)-3-Hidróxibutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1458] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1000 µl) e (2R)-4-aminobutan-2-ol (102 mg, 1,14 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 86,0 mg (95 % de pureza, 43 % de rendimento) do composto titular.

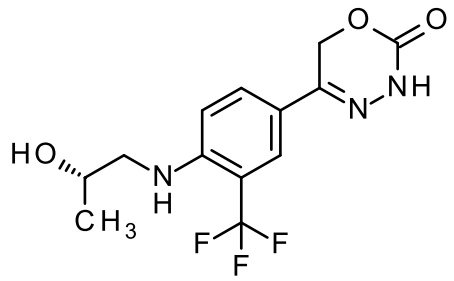
[1459] LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.087 (10.42), 1.102 (10.69), 1.532 (0.62), 1.551 (0.91), 1.566 (1.16), 1.586 (1.04), 1.603 (0.41), 1.643 (0.40), 1.658 (0.96), 1.668 (1.02), 1.676 (0.77), 1.685 (0.73), 1.693 (0.63), 1.702 (0.57), 2.327 (0.45), 2.522 (1.03), 2.669 (0.45), 3.268 (0.73), 3.284 (1.69), 3.299 (2.38), 3.314 (1.99), 3.742 (0.91), 3.747 (0.91), 3.758 (0.91), 4.773

(3.53), 4.784 (3.42), 5.292 (16.00), 6.218 (0.94), 6.231 (1.79), 6.243 (0.92), 6.851 (2.46), 6.873 (2.55), 7.726 (4.84), 7.752 (1.77), 10.871 (5.39).

Exemplo 218

5-[4-{[(2S)-2-Hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



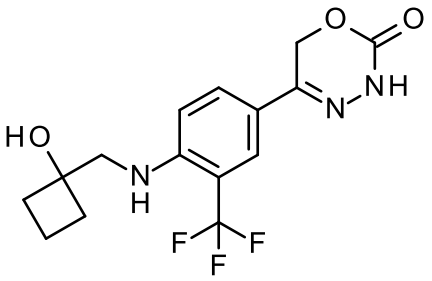
[1460] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 97 % de pureza, 555 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e (2S)-1-aminopropan-2-ol (99 µl, 98 % de pureza, 1,2 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 18 horas. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 152 mg (98 % de pureza, 85 % de rendimento) do composto titular.

[1461] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.102 (10.45), 1.118 (10.65), 2.522 (0.80), 3.029 (0.54), 3.040 (0.63), 3.046 (0.65), 3.060 (1.08), 3.072 (0.87), 3.079 (0.90), 3.090 (0.77), 3.196 (0.73), 3.210 (1.18), 3.224 (0.95), 3.241 (0.81), 3.256 (0.54), 3.821 (0.44), 3.833 (0.89), 3.850 (1.17), 3.866 (0.83), 3.878 (0.41), 4.950 (4.60), 4.962 (4.59), 5.300 (16.00), 5.645 (0.89), 5.657 (1.48), 5.669 (0.87), 6.910 (2.00), 6.932 (2.06), 7.737 (7.43), 7.756 (1.82), 10.888 (5.53).

Exemplo 219

5-[4-{[(1-Hidróxiciclobutil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



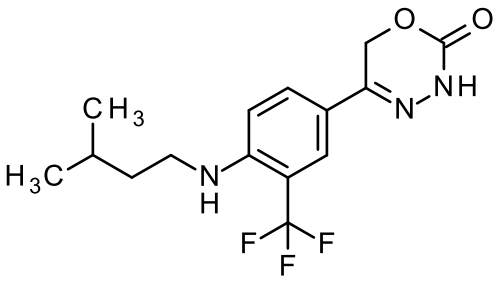
[1462] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (320 mg, 1,22 mmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (2,0 ml) e 1-(aminometil)ciclobutan-1-ol (247 mg, 2,44 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 231 mg (95 % de pureza, 52 % de rendimento) do composto titular.

[1463] LC-MS (Método 1): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos) m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.546 (0.74), 1.569 (1.05), 1.591 (0.73), 1.637 (0.72), 1.644 (0.54), 1.654 (0.80), 1.665 (0.53), 1.976 (4.50), 1.993 (4.03), 1.998 (5.17), 2.015 (2.05), 2.074 (14.34), 2.518 (1.22), 2.522 (0.84), 3.279 (4.02), 3.291 (4.05), 5.278 (1.45), 5.308 (16.00), 5.527 (3.57), 7.000 (2.21), 7.022 (2.34), 7.746 (3.95), 7.752 (2.30), 7.774 (1.55), 7.779 (1.23), 10.898 (5.51).

Exemplo 220

5-{4-[(3-Metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1464] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e 3-metilbutan-1-amina (150 µL, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e

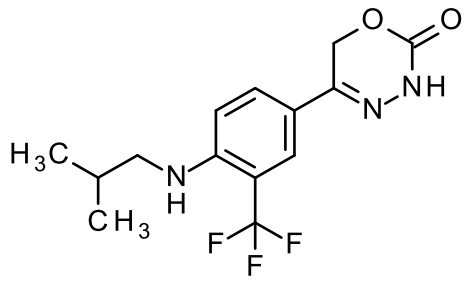
purificada por HPLC preparatório para produzir 106 mg (95 % de pureza, 53 % de rendimento) do composto titular.

[1465] LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.898 (15.35), 0.914 (16.00), 1.413 (0.60), 1.430 (1.37), 1.449 (1.39), 1.467 (0.77), 1.606 (0.67), 1.623 (0.77), 1.640 (0.58), 2.518 (1.24), 2.523 (0.87), 3.227 (0.56), 3.242 (1.04), 3.263 (1.05), 3.278 (0.55), 5.289 (9.24), 5.866 (0.41), 5.880 (0.82), 5.894 (0.41), 6.849 (1.20), 6.871 (1.25), 7.715 (1.22), 7.720 (2.09), 7.727 (1.19), 7.749 (0.82), 7.754 (0.65), 10.871 (2.70).

Exemplo 221

5-{4-[(2-Metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



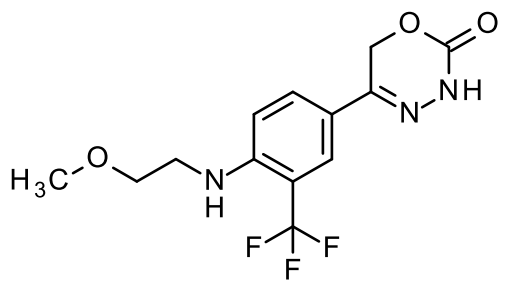
[1466] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e 2-metilpropan-1-amina (130 µl, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório para produzir 115 mg (95 % de pureza, 61 % de rendimento) do composto titular.

[1467] LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.875 (15.59), 0.892 (16.00), 1.895 (0.77), 1.912 (0.95), 1.928 (0.73), 2.518 (2.28), 2.522 (1.46), 2.669 (0.50), 3.046 (1.72), 3.062 (2.63), 3.078 (1.65), 5.287 (12.60), 5.958 (0.63), 5.972 (1.23), 5.987 (0.61), 6.865 (1.49), 6.889 (1.55), 7.712 (5.25), 7.730 (1.38), 10.870 (3.92).

Exemplo 222

5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



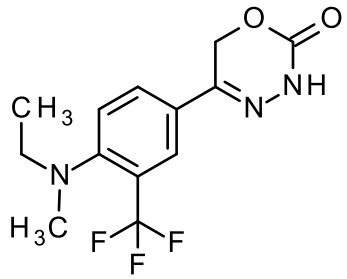
[1468] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (1,05 g, 92 % de pureza, 3,68 mmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (7,0 ml) e 2-metóxietan-1- amina (710 µl, 99 % de pureza, 8,1 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante 16 horas. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e purificada por HPLC preparatório (condições ácidas) para produzir 786 mg (100 % de pureza, 67 % de rendimento) do composto titular.

[1469] LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.76 (br t, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.41 (q, 2H), 3.27 (s, 3H)

Exemplo 223

5-{4-[Etil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1470] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e N-metiletanamina (110 µl, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura da reação foi diluída com DMSO, filtrada e

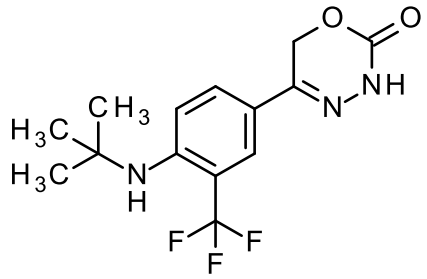
purificada por HPLC preparatório para produzir 73,0 mg (95 % de pureza, 40 % de rendimento) do composto titular.

[1471] LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.964 (4.46), 0.981 (10.06), 0.999 (4.62), 2.074 (0.54), 2.518 (1.54), 2.523 (0.99), 2.666 (16.00), 2.967 (1.15), 2.985 (3.62), 3.002 (3.54), 3.020 (1.08), 5.387 (14.58), 7.533 (1.84), 7.554 (2.02), 7.904 (1.16), 7.910 (1.65), 7.931 (5.31), 11.105 (3.70).

Exemplo 224

5-[4-(tert-Butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



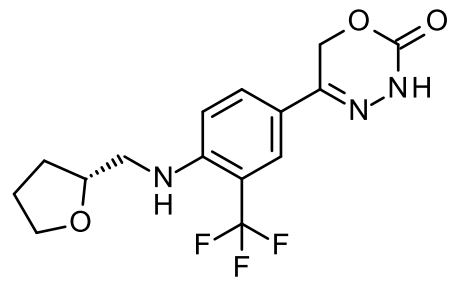
[1472] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 205 a partir do Intermediário 66.

[1473] LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.400 (16.00), 1.412 (1.99), 1.428 (2.69), 2.522 (1.01), 4.320 (0.50), 4.628 (0.62), 5.302 (4.05), 7.153 (0.66), 7.176 (0.70), 7.740 (0.77), 7.745 (1.05), 7.750 (0.95), 7.757 (0.61), 10.918 (1.26).

Exemplo 225

5-[4-({[(2R)-Oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



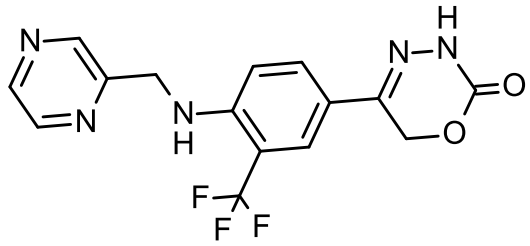
[1474] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 205 a partir do Intermediário 66.

[1475] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.591 (0.72), 1.594 (0.54), 1.603 (0.49), 1.607 (0.56), 1.611 (0.92), 1.619 (0.83), 1.628 (0.62), 1.635 (0.55), 1.641 (0.98), 1.657 (0.54), 1.782 (0.47), 1.797 (1.10), 1.802 (0.80), 1.815 (1.49), 1.818 (1.44), 1.829 (1.32), 1.836 (1.57), 1.845 (0.82), 1.850 (1.09), 1.866 (0.56), 1.885 (0.62), 1.901 (0.83), 1.906 (0.50), 1.914 (0.93), 1.919 (0.43), 1.923 (0.58), 1.928 (0.64), 1.930 (0.65), 1.934 (0.62), 1.945 (0.50), 1.950 (0.46), 2.518 (1.37), 2.522 (0.83), 3.212 (0.44), 3.225 (0.57), 3.245 (0.88), 3.261 (1.03), 3.275 (0.76), 3.352 (0.87), 3.359 (0.54), 3.371 (0.62), 3.386 (0.43), 3.609 (0.72), 3.630 (1.47), 3.647 (1.89), 3.664 (1.05), 3.732 (1.00), 3.749 (1.69), 3.752 (1.06), 3.765 (1.42), 3.768 (1.25), 3.785 (0.82), 4.026 (1.09), 4.038 (1.26), 4.042 (1.15), 4.054 (1.08), 5.298 (16.00), 5.422 (1.05), 5.690 (0.73), 5.704 (1.37), 5.718 (0.70), 6.965 (1.80), 6.987 (1.88), 7.731 (6.58), 7.752 (1.56), 10.890 (5.06).

Exemplo 226

5-[4-{[(Pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



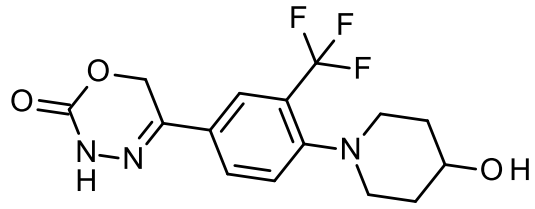
[1476] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (39,3 mg, 150 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (2,0 ml) e 1-(pirazin-2-il)metanamina (32,7 mg. 300 µmol) e N,N-diisopropiletilamina (77,5 mg, 600 µmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 120 °C durante a noite. A mistura da reação foi filtrada através de um filtro de Celite e purificada por HPLC prep.

[1477] LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIneg): m/z = 350 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.21), 2.083 (2.28), 2.458 (0.58), 2.518 (2.41), 2.522 (1.52), 2.539 (0.67), 4.667 (3.73), 4.681 (3.71), 5.276 (16.00), 6.788 (2.49), 6.810 (3.40), 6.825 (1.81), 6.839 (0.85), 7.666 (1.52), 7.670 (1.62), 7.687 (1.41), 7.693 (1.52), 7.782 (3.37), 7.787 (3.09), 8.541 (3.63), 8.547 (4.20), 8.589 (3.98), 8.593 (4.86), 8.616 (3.59), 8.620 (3.29), 8.623 (3.38), 8.626 (2.54), 10.896 (5.03).

Exemplo 227

5-[4-(4-Hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

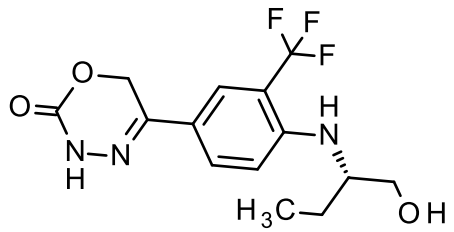


[1478] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1479] LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Exemplo 228

5-[4-{[(2S)-1-Hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

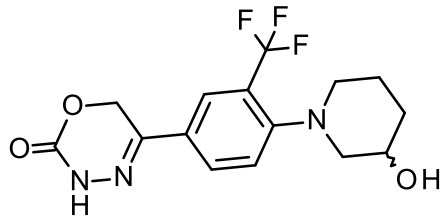


[1480] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1481] LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Exemplo 229

(rac)-5-[4-(3-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

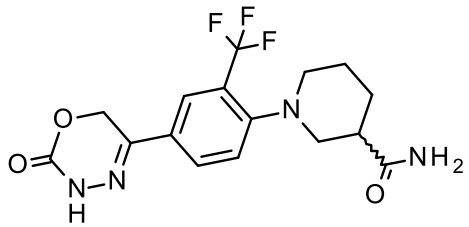


[1482] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1483] LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Exemplo 230

(rac)-1-[4-(2-Oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxamida

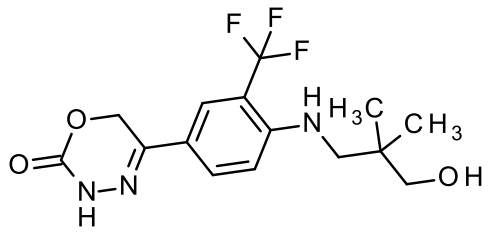


[1484] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1485] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 231

5-{4-[(3-Hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

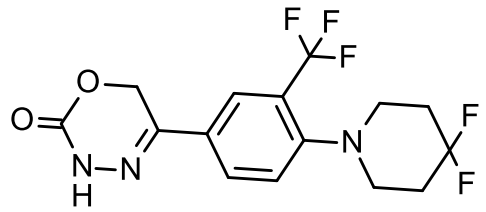


[1486] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1487] LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Exemplo 232

5-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

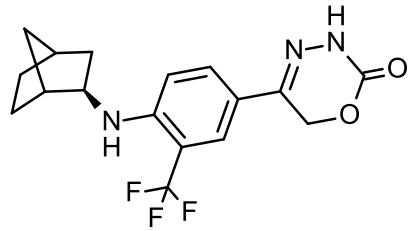


[1488] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1489] LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

Exemplo 233

5-[4-{[(1R,2R,4R)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

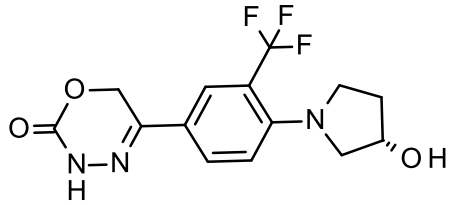


[1490] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1491] LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 234

5-{4-[(3S)-3-Hidróxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

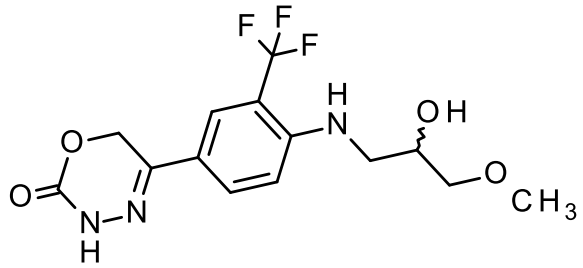


[1492] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1493] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Exemplo 235

(rac)-5-{4-[(2-Hidróxi-3-metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

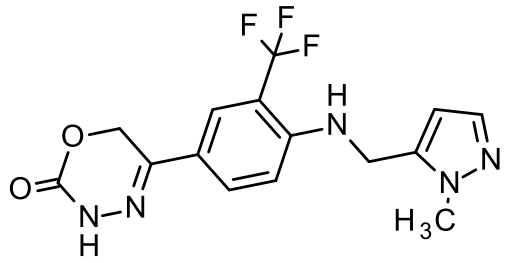


[1494] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1495] LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

Exemplo 236

5-[4-{[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

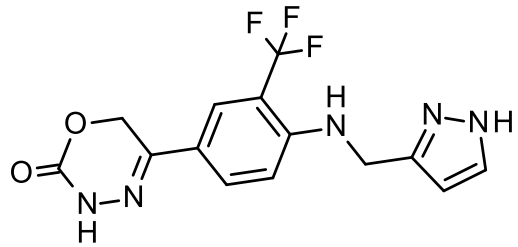


[1496] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1497] LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 237

5-[4-{[(1H-Pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

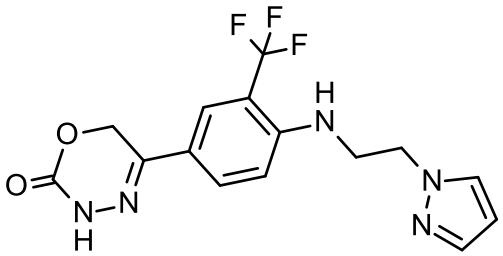


[1498] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1499] LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

Exemplo 238

5-[4-{[2-(1H-Pirazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

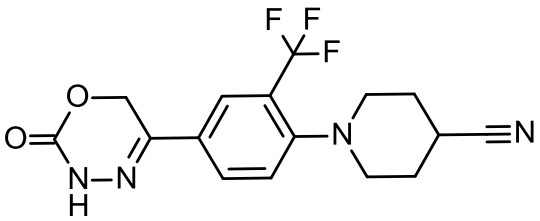


[1500] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1501] LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 239

1-[4-(2-Oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonitrila

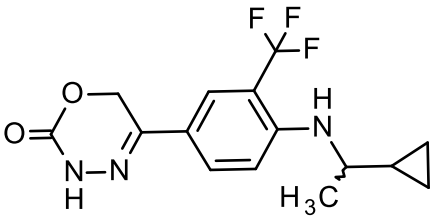


[1502] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1503] LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Exemplo 240

(rac)-5-{4-[(1-ciclopropiletil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

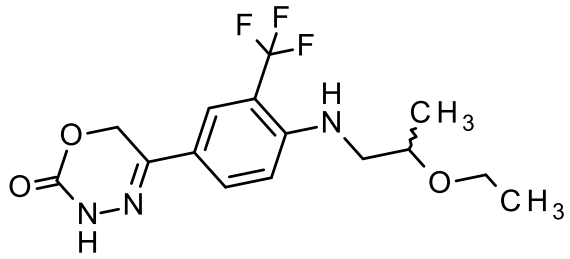


[1504] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1505] LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Exemplo 241

(rac)-5-{4-[(2-Etóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

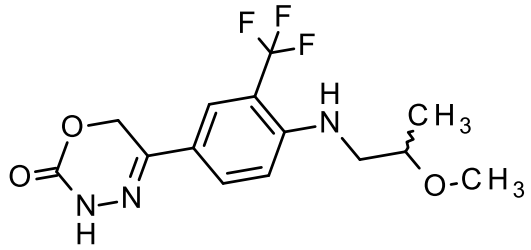


[1506] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1507] LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Exemplo 242

(rac)-5-{4-[(2-Metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

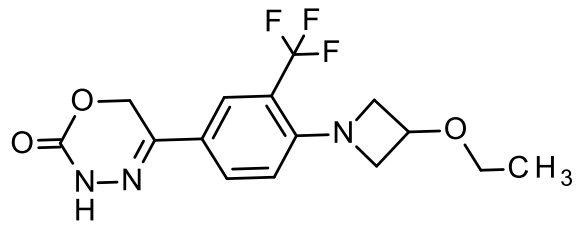


[1508] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1509] LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Exemplo 243

5-[4-(3-Etóxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

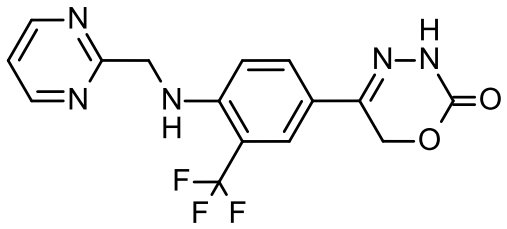


[1510] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1511] LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Exemplo 244

5-[4-{[(Pirimidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

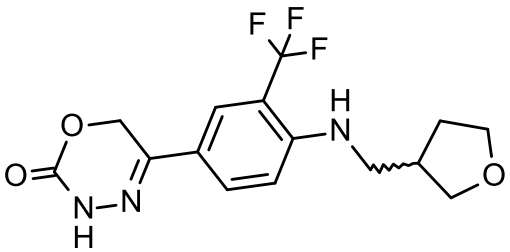


[1512] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1513] LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Exemplo 245

(rac)-5-[4-{[(Oxolan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

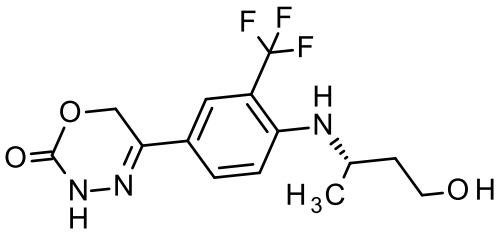


[1514] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1515] LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Exemplo 246

5-[4-{[(2S)-4-Hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

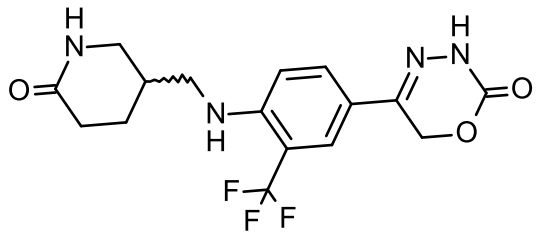


[1516] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1517] LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Exemplo 247

(rac)-5-[4-{[(6-Oxopiperidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

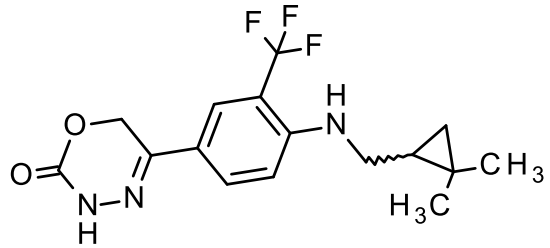


[1518] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1519] LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 248

(rac)-5-[4-{[(2,2-Dimetilciclopropil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

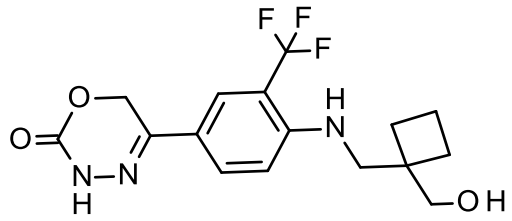


[1520] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1521] LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Exemplo 249

5-[4-({[1-(Hidróximetil)ciclobutil]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

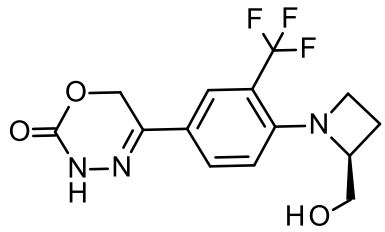


[1522] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1523] LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

Exemplo 250

5-{4-[(2S)-2-(Hidróximetil)azetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

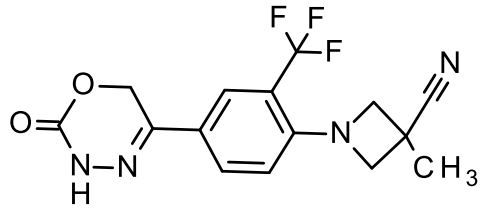


[1524] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1525] LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Exemplo 251

3-Metil-1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carbonitrila

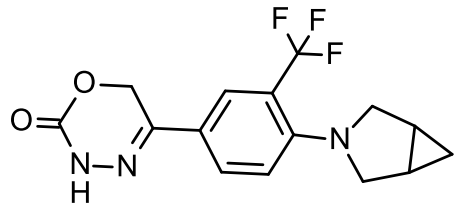


[1526] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1527] LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

Exemplo 252

5-[4-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

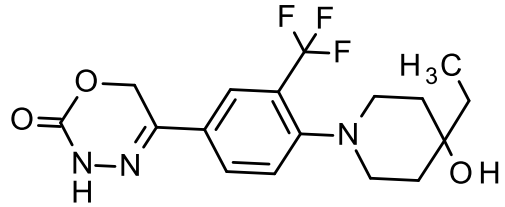


[1528] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1529] LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Exemplo 253

5-[4-(4-Etil-4-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

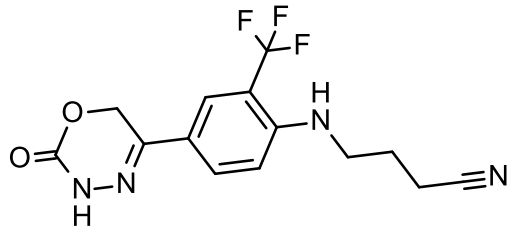


[1530] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1531] LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Exemplo 254

4-[4-(2-Oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]butanonitrila

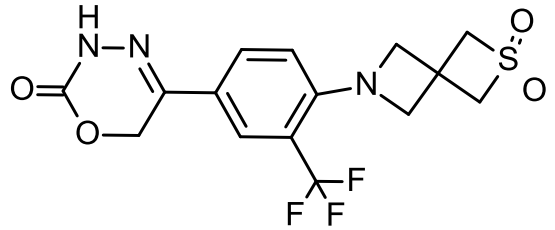


[1532] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1533] LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

Exemplo 255

6-[4-(2-Oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2λ^6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona

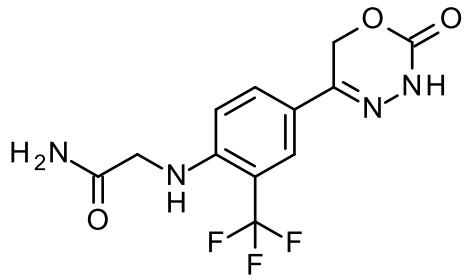


[1534] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1535] LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

Exemplo 256

N^2-[4-(2-Oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida



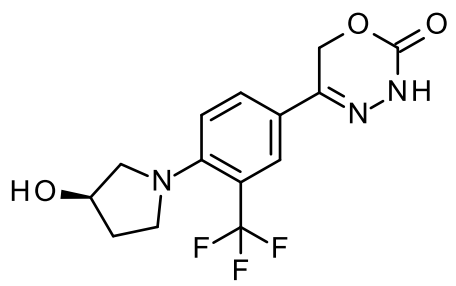
[1536] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1537] LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.54), 2.323 (0.49), 2.327 (0.64), 2.331 (0.47), 2.522 (1.98), 2.665 (0.49), 2.669 (0.64), 2.673 (0.46), 3.809 (4.91), 3.822 (4.81), 5.304 (16.00), 5.411 (1.30), 6.085 (1.06), 6.097 (2.01), 6.109 (1.01), 6.637 (2.32), 6.661 (2.34), 7.301 (2.21), 7.528 (2.20), 7.763 (7.67), 7.781 (2.11), 7.992 (0.67), 10.907 (6.07).

Exemplo 257

5-{4-[(3R)-3-Hidróxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



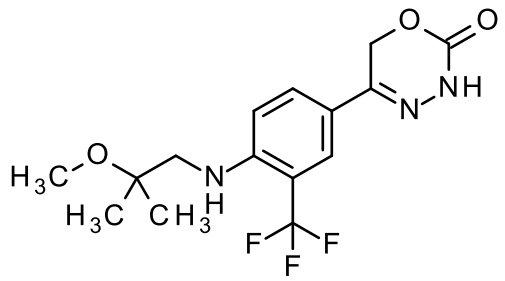
[1538] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1539] LC-MS (Método 2): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.845 (0.62), 1.855 (0.68), 1.877 (1.00), 1.884 (1.00), 1.892 (0.93), 1.939 (0.52), 1.950 (0.57), 1.959 (0.84), 1.969 (1.12), 1.981 (0.93), 1.993 (1.03), 2.003 (0.62), 2.012 (0.43), 2.074 (0.82), 2.331 (0.77), 2.518 (3.97), 2.523 (2.39), 2.673 (0.75), 3.153 (1.35), 3.179 (1.51), 3.367 (1.55), 3.551 (0.68), 3.575 (1.43), 3.593 (2.16), 3.611 (1.30), 4.368 (1.59), 5.021 (1.07), 5.320 (16.00), 7.009 (2.74), 7.032 (2.89), 7.727 (1.94), 7.733 (2.05), 7.749 (1.73), 7.755 (1.89), 7.855 (4.15), 7.861 (3.85), 8.335 (0.53), 10.925 (5.42).

Exemplo 258

5-{4-[(2-Metóxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



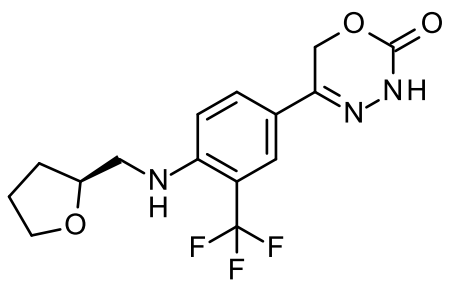
[1540] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1541] LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (16.00), 3.122 (11.15), 3.229 (2.00), 3.241 (1.94), 5.125 (0.66), 5.307 (6.19), 6.949 (0.91), 6.971 (0.95), 7.754 (2.50), 7.778 (0.71), 10.904 (2.14).

Exemplo 259

5-[4-({[(2S)-Oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



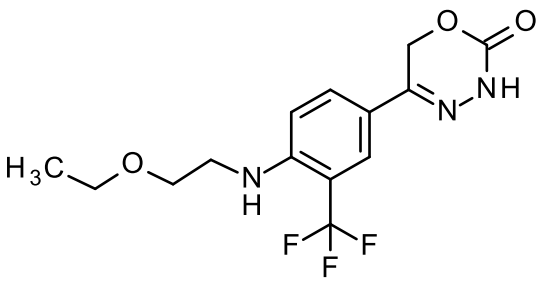
[1542] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1543] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.591 (0.74), 1.603 (0.50), 1.611 (0.95), 1.619 (0.85), 1.628 (0.64), 1.636 (0.58), 1.641 (1.00), 1.657 (0.55), 1.782 (0.47), 1.797 (1.12), 1.815 (1.55), 1.819 (1.50), 1.829 (1.39), 1.836 (1.64), 1.850 (1.13), 1.866 (0.57), 1.885 (0.65), 1.901 (0.85), 1.906 (0.52), 1.914 (0.96), 1.923 (0.60), 1.931 (0.68), 1.934 (0.65), 1.945 (0.52), 2.518 (1.86), 2.523 (1.15), 3.212 (0.45), 3.225 (0.61), 3.245 (0.91), 3.261 (1.08), 3.275 (0.78), 3.352 (0.91), 3.359 (0.58), 3.372 (0.65), 3.386 (0.46), 3.609 (0.73), 3.630 (1.51), 3.647 (1.96), 3.664 (1.07), 3.732 (1.01), 3.748 (1.75), 3.752 (1.11), 3.765 (1.44), 3.768 (1.32), 3.785 (0.83), 4.026 (1.13), 4.038 (1.31), 4.042 (1.21), 4.054 (1.12), 5.298 (16.00), 5.422 (0.75), 5.691 (0.77), 5.705 (1.44), 5.718 (0.74), 6.965 (1.88), 6.987 (1.97), 7.731 (6.79), 7.752 (1.62), 10.890 (5.13).

Exemplo 260

5-{4-[(2-Etóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



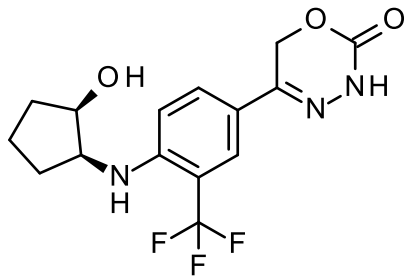
[1544] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1545] LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.082 (6.73), 1.099 (13.49), 1.116 (6.96), 3.377 (1.78), 3.391 (4.78), 3.405 (5.37), 3.418 (2.53), 3.431 (2.74), 3.449 (6.91), 3.466 (6.79), 3.483 (2.36), 3.534 (4.56), 3.548 (7.56), 3.563 (3.32), 5.300 (16.00), 5.739 (2.79), 6.936 (3.28), 6.958 (3.43), 7.739 (8.49), 7.764 (2.77), 10.894 (6.48).

Exemplo 261

5-[4-{[(1S,2R)-2-Hidróxiciclopentil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1546] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

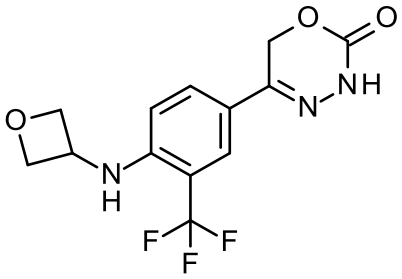
[1547] LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.336 (0.59), 1.347 (0.44), 1.358 (0.85), 1.367 (0.79), 1.378 (0.57), 1.389 (0.83), 1.409 (0.48), 1.489 (0.46), 1.497 (0.57), 1.510 (0.74), 1.518 (0.81), 1.530 (0.83), 1.539 (0.83), 1.549 (0.63), 1.560 (0.79), 1.578 (0.90), 1.592 (0.79), 1.599 (0.81), 1.604 (0.96), 1.612 (0.94), 1.624 (0.79), 1.631 (0.72), 1.637 (0.66), 1.644 (0.63), 1.715 (0.55), 1.722 (0.68), 1.730 (0.85), 1.740 (0.88), 1.747 (0.85), 1.758 (0.88), 1.770 (0.83), 1.776 (0.66), 1.787 (0.55), 1.796 (0.81), 1.810 (0.85), 1.818 (0.77), 1.827 (0.88), 1.831 (0.81), 1.841 (0.66), 1.848 (0.68), 1.858 (0.48), 1.863 (0.46), 2.075 (0.44), 2.089 (0.59), 2.100 (0.85), 2.107 (0.55), 2.119 (0.88), 2.130 (0.53), 2.332 (0.88), 2.518 (4.25), 2.523 (3.11), 2.540 (0.70), 2.673 (0.88), 3.727 (0.70), 3.742 (0.94), 3.758 (0.74),

4.124 (1.05), 5.302 (16.00), 5.355 (0.77), 5.677 (1.23), 5.693 (1.18), 6.911 (1.88), 6.933 (1.95), 7.740 (5.98), 7.762 (1.47), 8.354 (1.27), 10.889 (3.26).

Exemplo 262

5-{4-[(Oxetan-3-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



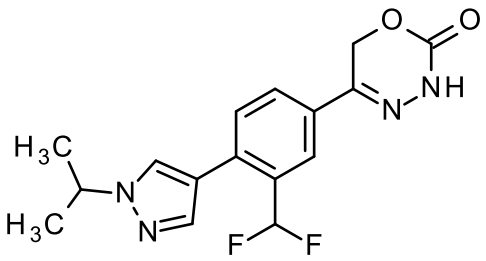
[1548] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1549] LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.13), 2.523 (1.57), 2.539 (3.28), 4.554 (2.34), 4.570 (5.65), 4.585 (3.91), 4.660 (0.55), 4.674 (0.90), 4.688 (0.90), 4.703 (0.56), 4.820 (3.06), 4.837 (5.21), 4.853 (2.56), 5.305 (16.00), 6.321 (1.57), 6.332 (1.54), 6.539 (2.11), 6.561 (2.18), 7.713 (1.22), 7.719 (1.39), 7.736 (1.14), 7.741 (1.37), 7.782 (2.88), 7.787 (2.47), 10.925 (4.42).

Exemplo 263

5-{3-(Difluorometil)-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



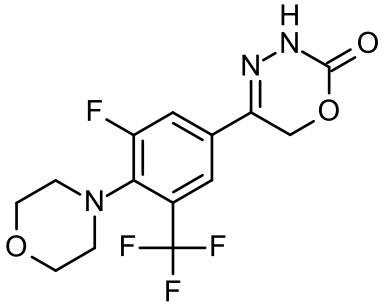
[1550] A uma solução de 5-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3H-1,3,4-oxadiazin-2(6H)-ona (100 mg, 0,32 mmol, Exemplo 202) em dioxano/água (5 ml, v:v= 5:1) foi adicionado 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) cloreto (26 mg,

0,03 mmol), carbonato de sódio (101 mg, 1,0 mmol), 2-iodopropano (90 mg, 0,7 mmol), e a mistura foi agitada a 100 °C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi diluído com água. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC prep. [Coluna:XBridge C18 19*150; Fase móvel A: Água/10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase móvel B: MeCN; Taxa de fluxo: 20 mL/min.; Gradiente:20% B a 60% B em 8 min.], para produzir 9,9 mg (8% de rendimento) do composto titular como um sólido branco.

[1551] MS(ESIpos): m/z = 335 $(M+H)^+$.

Exemplo 264

5-[3-Fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



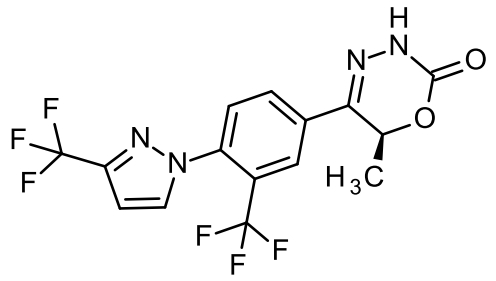
[1552] A uma solução de metil 2-(2-acetóxi-1-(3-fluoro-4-morfolino-5-(trifluorometil)fenil) etilideno)hidrazinacarboxilato (300 mg, 0,7 mmol, Intermediário 60) em 20 mL de etanol foi adicionado hidreto de sódio (28 mg, 0,7 mmol, 60% de pureza), em seguida, a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a reação, o solvente foi removido em vácuo, a água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, água e depois, secadas com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC prep. (Coluna: Xbridge Prep C18, 5um,19*150mm; Fase móvel A:Água (0,1% TFA), Fase móvel B: ACN; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 25 % B a 64 % B em 8

min.; 254nm & 220 nm; t: 7,18 min.) para produzir 61,4 mg (25%) do composto titular como um sólido branco.

[1553] MS(ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$.

Exemplo 265

(6S)-6-Metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1554] A (6S)-5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (3,0 g, 11 mmol, Intermediário 75) e 7,3 g de 3-trifluorometil pirazol (54 mmol), dissolvido em 20 mL de DMF, foram adicionados 7,0 g de Cs_2CO_3 em pó (22 mmol), e a mistura foi aquecida a 60 °C durante 5 horas e, em seguida, agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água, e a mistura foi lavada várias vezes com EtOAc, as camadas combinadas de EtOAc foram lavadas com água e salmoura, secadas em ($MgSO_4$), concentradas e cromatografadas em sílica com EtOAc a 10-40% em hexanos para isolar 3,7 g de produto como um sólido branco-sujo (87%). O material foi recristalizado a partir de CH_2Cl_2 quente/hexano para produzir cristais brancos. A análise SFC quiral (coluna Chiral Pak AD-H, 3-50% MeOH por 8 min., fluxo 4 mL/min) demonstrou uma proporção de enantiômero de 0,06:99,94, tempos de retenção de 4,18 e 4,74 min.

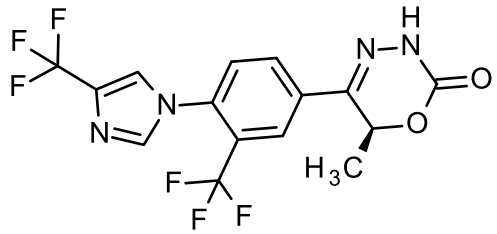
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -59.33, -62.28. 13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 148.37, 145.71, 144.81 (q, J = 38.7 Hz), 138.73, 133.45 – 133.21 (m), 133.13, 129.84, 129.53, 126.81 (q, J = 32.2 Hz), 124.56 (q, J = 5.2 Hz), 123.78 – 120.91 (m), 119.68 – 116.75 (m), 105.80, 71.84, 17.38.

[1555] LC-MS (Método 5): Massa 277 (M + 1).

Exemplo 266

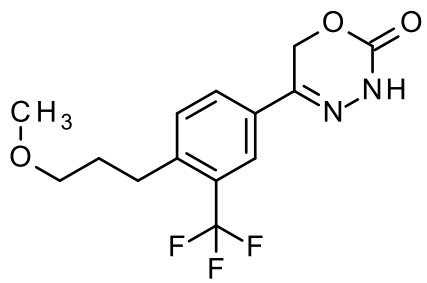
(6S)-6-Metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1556] A 100 mg (0,36 mmol) de (S)-5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Intermediário 75) e 73 mg de 4-trifluorometil imidazol (0,54 mmol) dissolvido em 2 mL de DMF foram adicionados 235 mg de Cs2CO3 em pó (0,72 mmol), e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 5 horas antes do resfriamento em temperatura ambiente. Foi adicionada água, e a mistura foi enxaguada várias vezes com EtOAc, as camadas combinadas de EtOAc foram enxaguadas com água e salmoura, secadas em (MgSO4), e concentradas. Diclorometano foi adicionado, e o 4-trifluorometil imidazol não foi solúvel e foi filtrado. A cromatografia com EtOAc a 0-70% isolou o produto impuro que foi dissolvido em EtOAc e extraído com HCl 1 N antes da secagem e concentração para produzir 53 mg do produto titular como um sólido branco (38%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -59.59, -63.01. Massa 393 (M + 1)

Exemplo 267

5-[4-(3-Metóxipropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



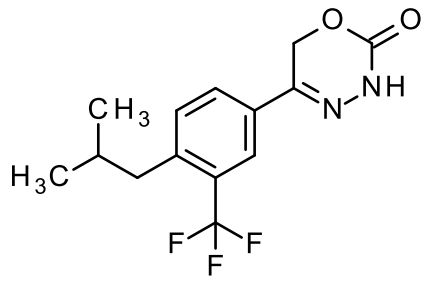
[1557] 5-{4-[3-Metóxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (45,0 mg, 143 µmol, Exemplo 140) foi dissolvido em etanol (2,0 ml) sob uma atmosfera de argônio, em seguida, Pd/C (8,59 mg, 14,3 µmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 4 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido em celite, lavado com diclorometano, e a fase orgânica foi evaporada em vácuo para produzir 37,3 mg (95 % de pureza, 78 % de rendimento) do composto titular.

[1558] LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.764 (0.51), 1.780 (1.40), 1.799 (1.64), 1.819 (1.46), 1.835 (0.56), 2.669 (0.41), 2.787 (1.49), 2.807 (1.97), 2.826 (1.37), 3.331 (16.00), 3.357 (2.50), 3.372 (4.84), 3.388 (2.33), 5.406 (11.07), 7.576 (1.87), 7.597 (2.10), 7.902 (1.69), 7.923 (1.55), 7.950 (3.05), 11.160 (3.49).

Exemplo 268

5-[4-(2-Metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



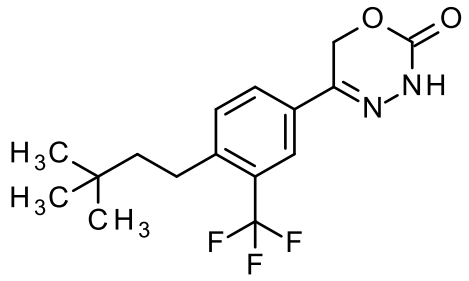
[1559] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 267 a partir do Exemplo 63.

[1560] LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.879 (14.98), 0.896 (15.48), 1.928 (0.57), 1.945 (0.70), 1.962 (0.56), 2.518 (1.14), 2.523 (0.79), 2.646 (2.31), 2.664 (2.39), 5.411 (16.00), 7.554 (1.79), 7.574 (2.00), 7.897 (1.28), 7.901 (1.42), 7.917 (1.08), 7.922 (1.30), 7.958 (2.77), 7.962 (2.39), 11.162 (3.15).

Exemplo 269

5-[4-(3,3-Dimetilbutil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



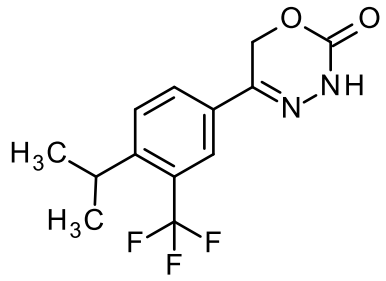
[1561] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 267 a partir do Exemplo 144.

[1562] LC-MS (Método 1): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.939 (1.27), 0.948 (16.00), 1.399 (0.56), 1.411 (0.41), 1.421 (0.48), 1.432 (0.41), 1.443 (0.58), 2.518 (0.41), 2.698 (0.44), 5.404 (4.21), 7.552 (0.60), 7.573 (0.67), 7.891 (0.50), 7.911 (0.46), 7.935 (0.95), 11.151 (1.28).

Exemplo 270

5-[4-(Propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



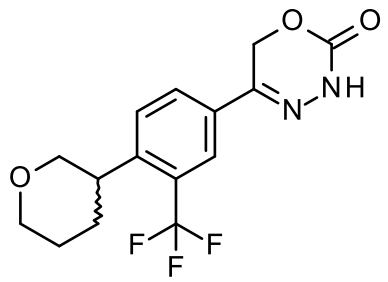
[1563] 5-[4-(Prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 317 µmol, Exemplo 147) foi dissolvido em etanol (4,0 ml) sob uma atmosfera de argônio, em seguida, Pd/C (19,0 mg, 31,7 µmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 2 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido em celite, lavado com diclorometano, e a fase orgânica foi evaporada em vácuo para produzir 72,0 mg (95 % de pureza, 75 % de rendimento) do composto titular.

[1564] LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.241 (15.87), 1.258 (16.00), 2.518 (1.04), 2.523 (0.68), 3.224 (0.69), 3.240 (0.90), 3.256 (0.66), 5.406 (15.12), 7.740 (2.07), 7.760 (2.48), 7.926 (4.00), 7.932 (2.51), 7.953 (1.55), 11.150 (3.85).

Exemplo 271

(rac)-5-{4-[Oxan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



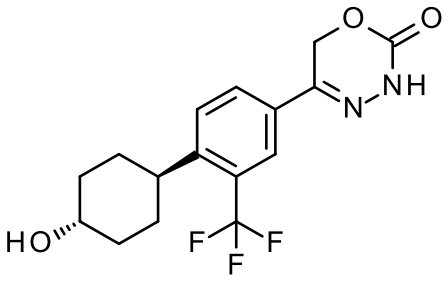
[1565] Em um recipiente de autoclave, 5-[4-(5,6-di-hidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (40,0 mg, 123 µmol, Exemplo 142) foi dissolvido em etanol (2,0 ml) e THF (0,4 mL) sob uma atmosfera de argônio, em seguida, Pd/C (15,0 mg, 31,7 µmol) foi adicionado. O recipiente foi pressurizado com hidrogênio (26,2 bar) e agitado durante 21 horas em temperatura ambiente. O catalisador foi filtrado, e a fase orgânica foi evaporada em vácuo. O produto bruto foi purificado com o uso de HPLC preparatório desencadeado por massa para produzir 16,0 mg (95 % de pureza, 38 % de rendimento) do composto titular.

[1566] LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.307 (0.41), 1.324 (0.40), 1.674 (1.60), 1.843 (1.21), 1.863 (1.70), 2.518 (2.74), 2.523 (1.86), 3.082 (0.63), 3.435 (0.66), 3.445 (0.62), 3.463 (2.10), 3.471 (1.19), 3.489 (2.63), 3.499 (0.69), 3.516 (1.19), 3.702 (1.10), 3.711 (0.97), 3.729 (0.89), 3.738 (0.77), 3.887 (0.97), 3.913 (0.77), 5.408 (16.00), 7.756 (1.93), 7.777 (2.40), 7.929 (1.78), 7.950 (1.49), 7.969 (3.43), 11.172 (4.69).

Exemplo 272

(trans)-5-{4-[4-hidróxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



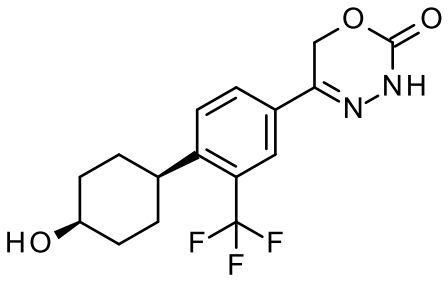
[1567] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 271 a partir do Exemplo 141.

[1568] LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.206 (0.45), 1.225 (1.07), 1.236 (1.26), 1.253 (1.14), 1.265 (1.22), 1.284 (0.52), 1.295 (0.48), 1.615 (1.03), 1.652 (1.96), 1.670 (2.65), 1.933 (1.39), 1.957 (1.34), 2.331 (0.91), 2.336 (0.43), 2.518 (4.32), 2.523 (2.73), 2.673 (0.89), 2.760 (0.66), 3.504 (0.50), 3.520 (0.81), 3.531 (0.81), 3.542 (0.43), 4.622 (4.07), 4.634 (3.95), 5.399 (16.00), 5.412 (1.18), 7.701 (1.88), 7.721 (2.23), 7.897 (1.57), 7.902 (1.86), 7.925 (4.57), 11.146 (5.52).

Exemplo 273

(cis)-5-{4-[4-Hidróxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1569] O composto titular foi isolado durante a síntese do Exemplo 272 como um produto secundário.

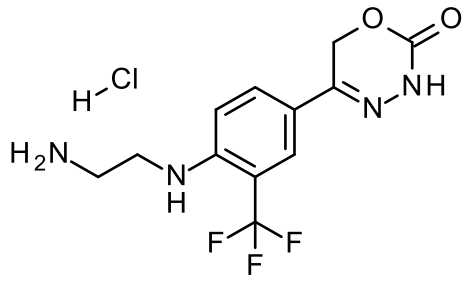
[1570] LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.408 (1.39), 1.436 (1.46), 1.487 (0.67), 1.521 (1.58), 1.555 (1.02), 1.762 (1.69), 1.793

(1.28), 1.892 (0.53), 1.923 (1.32), 1.949 (1.23), 1.980 (0.46), 2.331 (0.97), 2.336 (0.46), 2.518 (5.45), 2.522 (3.25), 2.669 (1.37), 2.673 (1.00), 2.678 (0.46), 2.801 (0.44), 2.829 (0.77), 3.914 (1.37), 3.921 (1.37), 4.485 (3.52), 4.495 (3.48), 5.402 (16.00), 7.677 (1.97), 7.698 (2.27), 7.929 (3.83), 7.938 (2.13), 7.959 (1.51), 11.150 (5.15).

Exemplo 274

5-{4-[(2-Aminoetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona – sal com ácido clorídrico



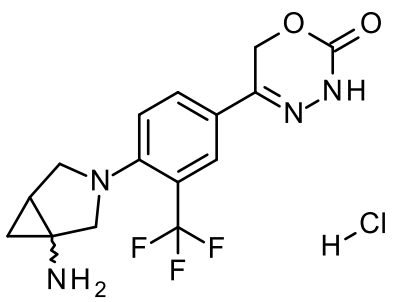
[1571] tert-Butil {2-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil} carbamato (86,0 mg, 214 µmol, Intermediário 67) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3,0 ml), em seguida, ácido clorídrico em 1,4-dioxano (530 µl, 4,0 M, 2,1 mmol) foi adicionado e agitado durante 3 dias. Posteriormente, porções adicionais de 1,4-dioxano (2,0 ml) e ácido clorídrico em 1,4-dioxano (270 µl, 4,0 M, 1,1 mmol) foram adicionadas, e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura da reação foi secada em vácuo para produzir 72,0 mg (95 % de pureza, 94 % de rendimento).

[1572] LC-MS (Método 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.33), 2.523 (0.83), 2.933 (0.66), 2.948 (0.67), 3.513 (0.85), 3.529 (0.83), 3.565 (16.00), 5.317 (5.64), 6.183 (0.59), 7.003 (0.74), 7.027 (0.78), 7.767 (1.39), 7.772 (1.21), 7.780 (0.74), 7.949 (0.78), 10.922 (2.06).

Exemplo 275

(rac)-5-{4-[1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona – sal com ácido clorídrico



[1573] ETAPA 1: tert-Butil {3-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il}carbamato foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 205 a partir do Intermediário 66.

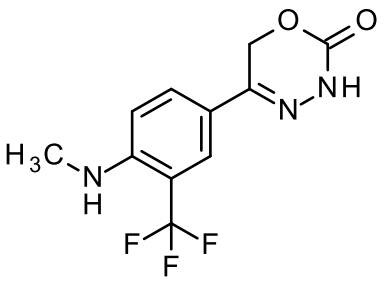
ETAPA 2: tert-Butil {3-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il}carbamato foi desprotegido de maneira semelhante ao Exemplo 274 para produzir o composto titular.

[1574] LC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.328 (0.40), 3.351 (0.77), 3.435 (0.55), 3.458 (0.55), 3.565 (16.00), 3.618 (0.46), 5.363 (2.05), 7.906 (0.57), 7.912 (0.46), 8.789 (0.70), 11.078 (0.83).

Exemplo 276

5-[4-(Metilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1575] 5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, Intermediário 66) foi dissolvido em DMSO (1,0 ml) e (metilamino)acetonitrila (96 µl, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite a 100 °C. (Metilamino)acetonitrila (96 µl, 1,3 mmol) foi adicionada novamente e agitada durante a noite a 100 °C. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila

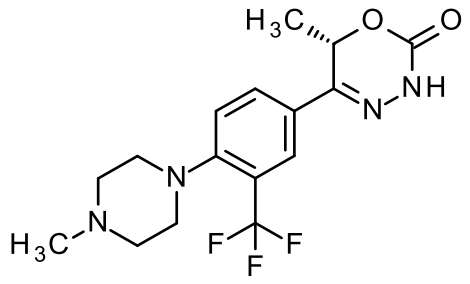
três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com uso de um filtro resistente a água, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com DMSO, filtrado e purificado por HPLC preparatório para produzir 5,60 mg (95 % de pureza, 3 % de rendimento) do composto titular.

[1576] LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.46), 2.523 (1.03), 2.808 (8.32), 2.820 (8.21), 5.297 (16.00), 6.160 (1.14), 6.172 (1.13), 6.782 (2.23), 6.805 (2.34), 7.725 (2.45), 7.730 (3.10), 7.754 (1.58), 7.759 (1.18), 7.777 (1.40), 7.782 (1.18), 10.873 (4.35).

Exemplo 277

(6S)-6-Metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1577] Uma solução de (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (200 mg, 0,68 mmol, Intermediário 74) e 1-metilpiperazina (1,52 mL, 13,67 mmol) em N,N-dimetilacetamida (0,6 mL) foi aquecida a 140 °C durante 16 horas. A mistura da reação foi particionada entre EtOAc, e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, com a camada orgânica isolada e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio (x4) foi secada em ($MgSO_4$), filtrada e concentrada em vácuo. O material residual foi purificado por cromatografia Biotage Isolera™ (sílica gel, eluindo com MeOH/DCM, 0:1 a 1:9), com as frações combinadas desejadas e concentrado em vácuo para produzir material impuro desejado (66 mg @ 83% de pureza). O material foi purificado novamente por cromatografia Biotage Isolera™ de fase reversa (C18, eluindo com MeCN-Água, 1:9 a 1:0), com as frações combinadas desejadas e

liofilizadas para produzir o composto titular (9,8 mg, 4%) como um sólido rosa-claro.

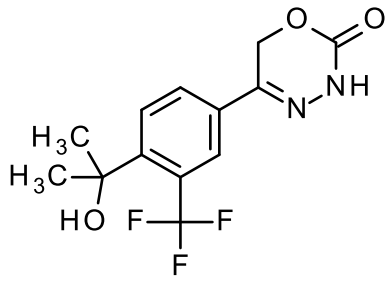
[1578] LCMS (Método 3, 2 min) 92% @ Rt = 0,83 min, MS (ESIpos): m/z = 357,10 $(M+H)^+$.

[1579] LCMS (MS18, 7 min) 92% @ Rt = 2,60 min, MS (ESIpos): m/z = 357,45 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.93 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 5.85 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H) - 2 sinais de próton do anel de piperazina ausente cobertos pelo pico de solvente.

Exemplo 278

5-[4-(2-Hidróxipropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



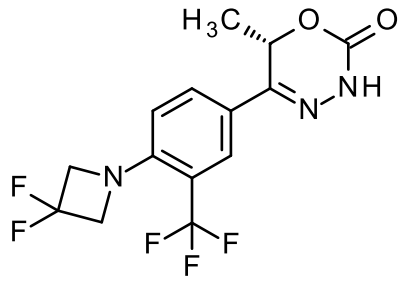
[1580] A uma solução de 5-[4-acetil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 0,35 mmol, Intermediário 70) em 15 mL de tetra-hidrofuran foi adicionado brometo de metilmagnésio, 0,12 mL (3,5 mmol, 3mol/L em dietil éter) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora sob atmosfera de nitrogênio. Após a conclusão da reação, água gelada foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas com sulfato de sódio anídrico. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC Prep. [Coluna: XBridge, RP18 OBD 19*150mm; Fase móvel A: Água (0,1% NH_4HCO_3), Fase móvel B: ACN; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 25% B a 40% B em 8 min, suspenso 1,5 min; 254 & 220 nm temp. amb.: 6,28 min.] para produzir 35,4 mg (33%) do composto titular como um sólido branco.

[1581] MS (ESIpos):m/z = 303 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 1.55 (s, 6H).

Exemplo 279

(6S)-5-[4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1582] Uma suspensão de (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 0,34 mmol, Intermediário 74), 3,3-difluoroazetidina hidrocloreto (60,3 mg, 0,47 mmol), fosfato de potássio (197 mg, 0,93 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (14,2 mg, 0,02 mmol) e 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil // XPhos (29,6 mg, 0,06 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 mL) foi desgaseificada via balão de nitrogênio e aquecida a 100 °C durante 20 horas. Depois desse período, foi permitida que a mistura da reação resfriasse até a temperatura ambiente e fosse particionada entre IPA/DCM (1:4 v:v) e água, com a camada orgânica isolada via cartucho de separação de fase e concentrada em vácuo. O material residual foi purificado por cromatografia Biotage Isolera™ (sílica gel, eluindo com EtOAc/heptano (0:1:0 a 1:1 a 1:0) com as frações combinadas desejadas e concentrado em vácuo para produzir 70 mg (54% de rendimento) do composto titular como um sólido amarelo-claro.

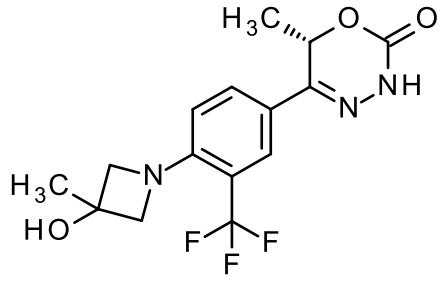
[1583] LCMS (Método 3, 2 min) 99% @ Rt = 1,17 min, MS (ESIpos): m/z = 390,95 $(M+MeCN+H)^+$.

[1584] LCMS (Método 3, 7 min) 92% @ Rt = 4,02 min, MS (ESIpos): m/z = 390,95 $(M+MeCN+H)^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.51 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 5.83 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H).

Exemplo 280

(6S)-5-[4-(3-Hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1585] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 280 a partir do Intermediário 74 e 3-hidróxi-3-metilazetidina.

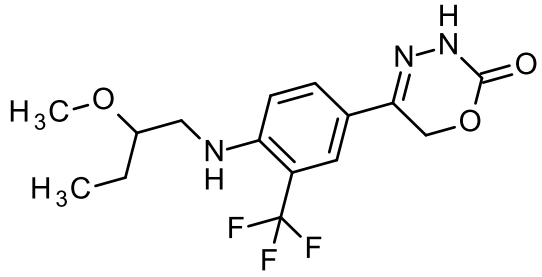
[1586] LCMS (Método 3, 2 min) 97% @ Rt = 1,04 min, MS (ESIpos): m/z = 334,00 $(M+H)^+$.

[1587] LCMS (Método 3, 7 min) 100% @ Rt = 3,52 min, MS (ESIpos): m/z = 334,00 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H).

Exemplo 281

5-{4-[(2-metóxibutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

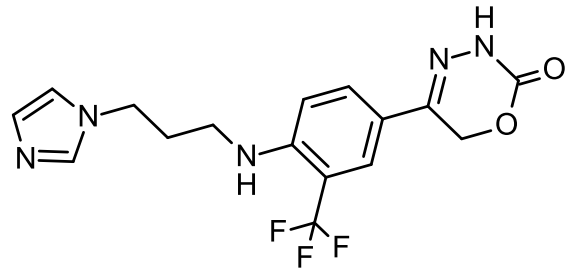


[1588] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1589] LC-MS (Método1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Exemplo 282

5-[4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

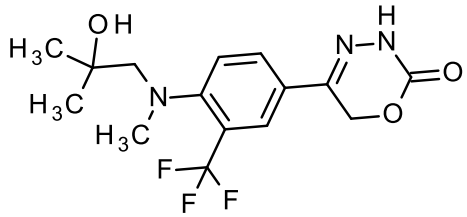


[1590] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1591] LC-MS (Método1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

Exemplo 283

5-{4-[(2-hidróxi-2-metilpropil)(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

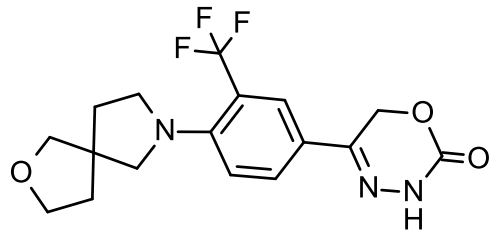


[1592] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1593] LC-MS (Método1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Exemplo 284

5-[4-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

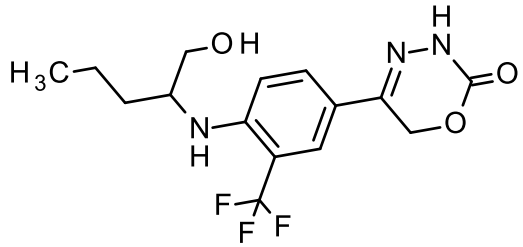


[1594] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1595] LC-MS (Método1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

Exemplo 285

5-{4-[(1-hidróxipentan-2-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

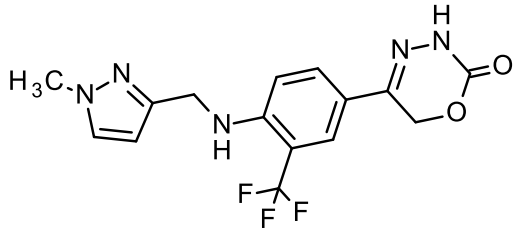


[1596] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1597] LC-MS (Método1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Exemplo 286

5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

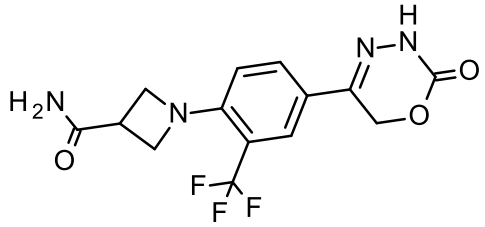


[1598] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1599] LC-MS (Método1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 287

1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carboxamida

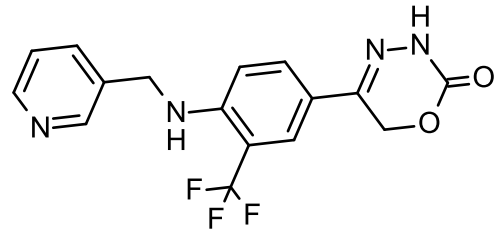


[1600] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1601] LC-MS (Método1): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Exemplo 288

5-[4-{[(piridin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

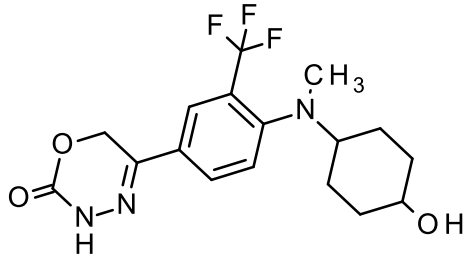


[1602] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1603] LC-MS (Método1): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

Exemplo 289

5-{4-[(4-hidróxiciclohexil)(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

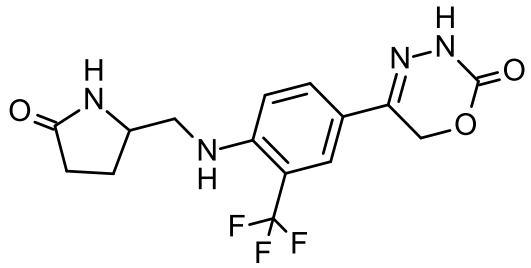


[1604] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1605] LC-MS (Método1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Exemplo 290

5-[4-{[(5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

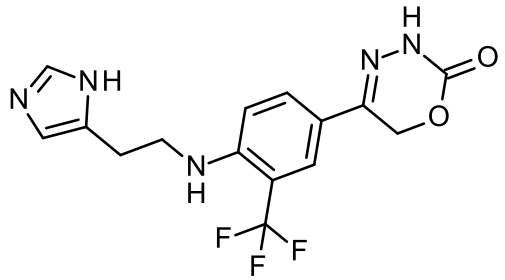


[1606] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1607] LC-MS (Método1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Exemplo 291

5-[4-{[2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

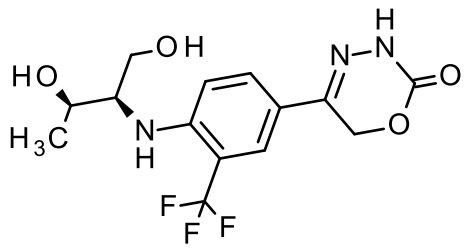


[1608] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1609] LC-MS (Método1): R_t = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 292

5-[4-{[(2R,3R)-1,3-di-hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

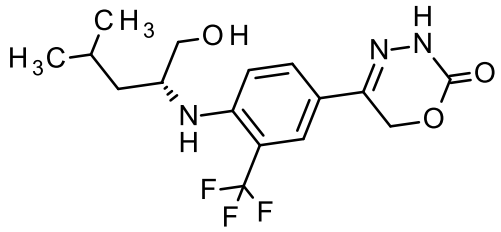


[1610] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1611] LC-MS (Método1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

Exemplo 293

5-[4-{[(2R)-1-hidróxi-4-metilpentan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

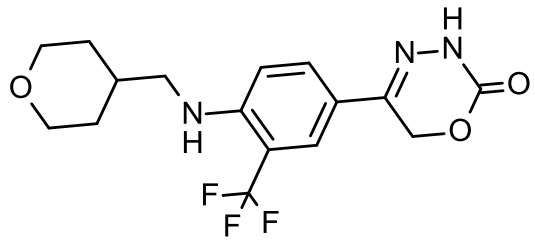


[1612] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1613] LC-MS (Método1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Exemplo 294

5-[4-{[(oxan-4-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

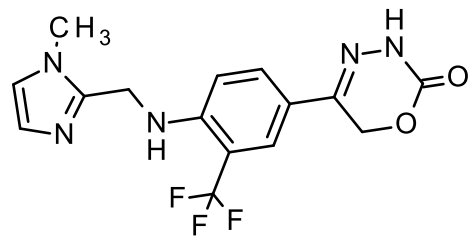


[1614] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1615] LC-MS (Método1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

Exemplo 295

5-[4-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

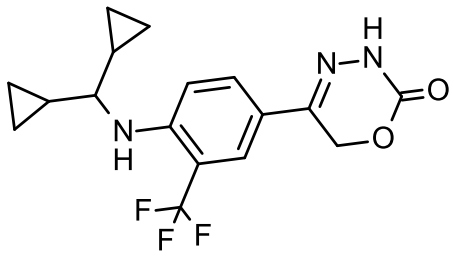


[1616] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1617] LC-MS (Método1): R_t = 0,45 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 296

5-{4-[(diciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

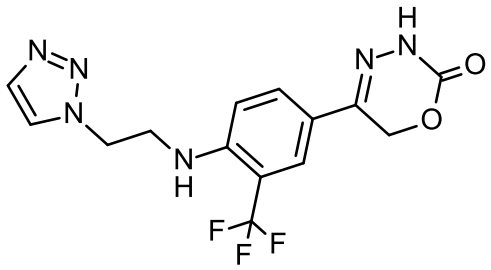


[1618] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1619] LC-MS (Método1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 297

5-[4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

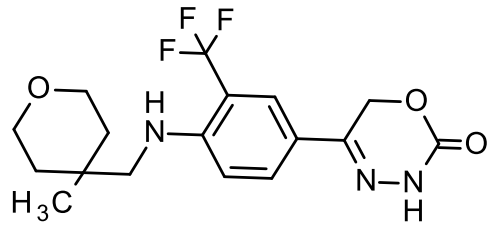


[1620] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1621] LC-MS (Método1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

Exemplo 298

5-[4-{[(4-Metiloxan-4-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

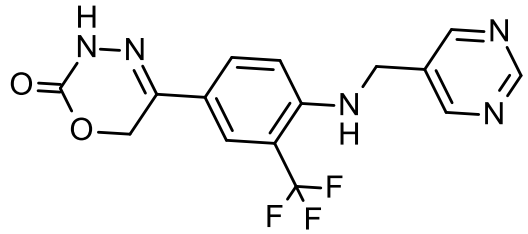


[1622] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1623] LC-MS (Método1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Exemplo 299

5-[4-{[(pirimidin-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

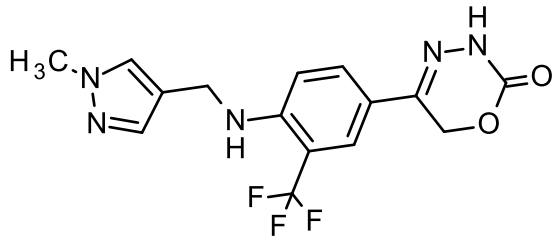


[1624] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1625] LC-MS (Método1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Exemplo 300

5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

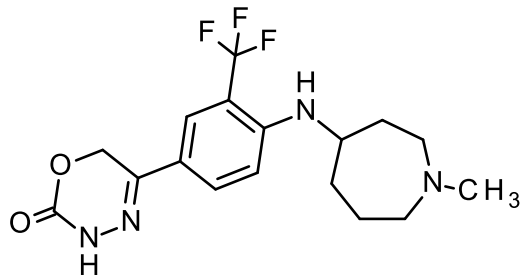


[1626] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1627] LC-MS (Método1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Exemplo 301

5-{4-[(1-metilazepan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

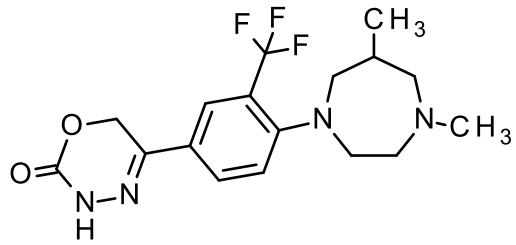


[1628] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1629] LC-MS (Método1): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 302

5-[4-(4,6-dimetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

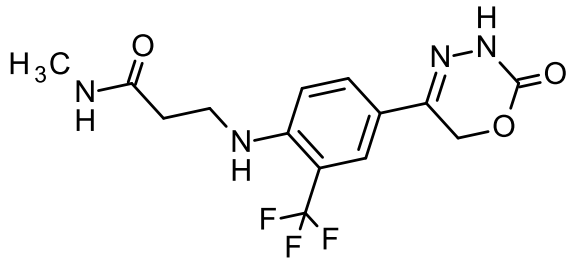


[1630] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1631] LC-MS (Método1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 303

N-metil-N^3-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-beta-alaninamida

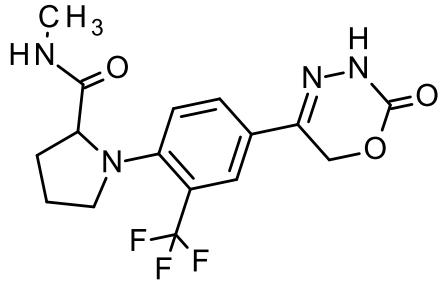


[1632] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1633] LC-MS (Método1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Exemplo 304

N-metil-1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]prolinamida

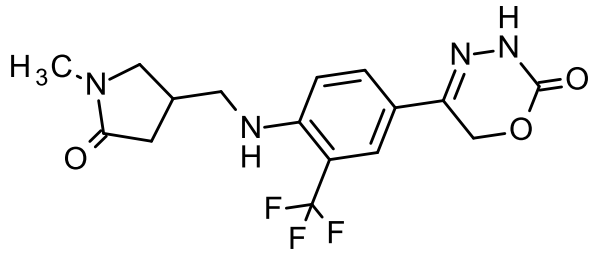


[1634] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1635] LC-MS (Método1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 305

5-[4-{[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

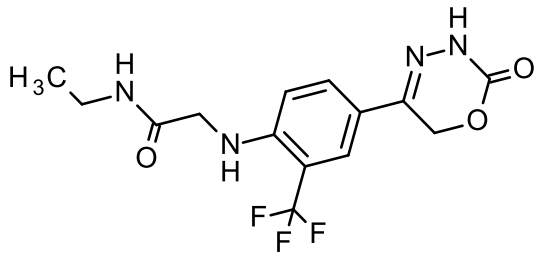


[1636] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1637] LC-MS (Método1): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 306

-etil-N^2-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida

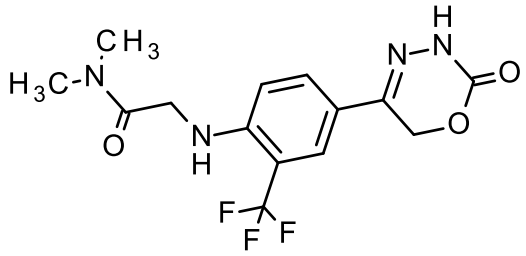


[1638] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1639] LC-MS (Método1): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Exemplo 307

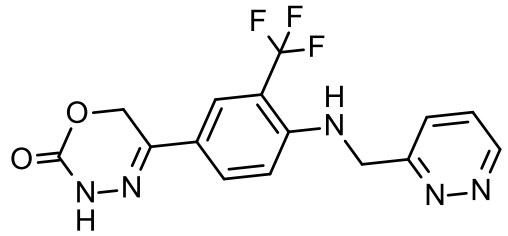
N,N-dimetil-N^2-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida



[1640] LC-MS (Método1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Exemplo 308

5-[4-{[(piridazin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

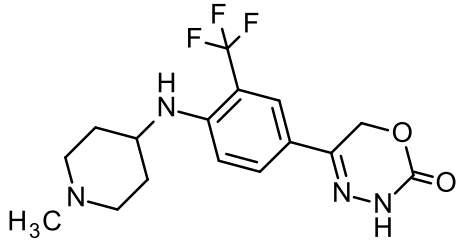


[1641] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1642] LC-MS (Método1): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Exemplo 309

5-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

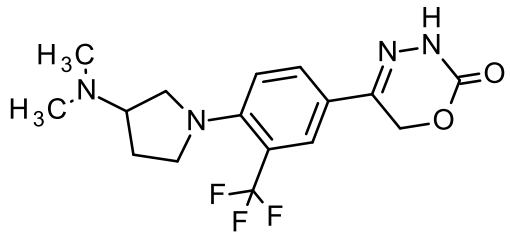


[1643] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1644] LC-MS (Método1): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Exemplo 310

5-{4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

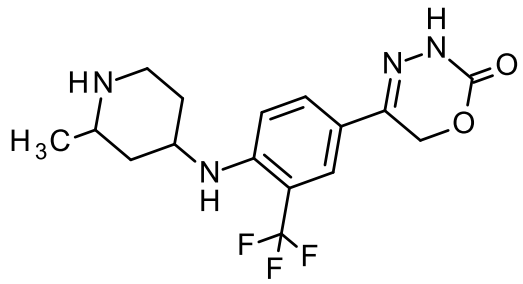


[1645] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1646] LC-MS (Método1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Exemplo 311

5-{4-[(2-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

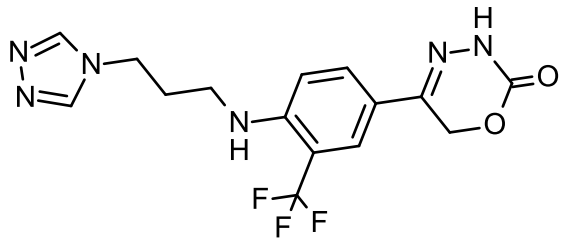


[1647] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1648] LC-MS (Método1): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Exemplo 312

5-[4-{[3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

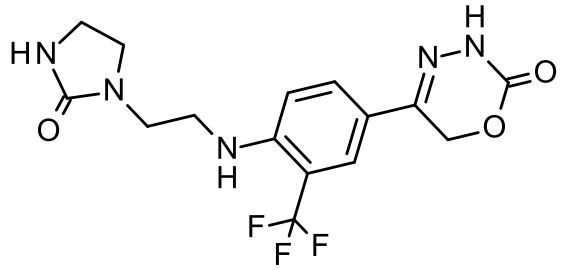


[1649] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1650] LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

Exemplo 313

5-[4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

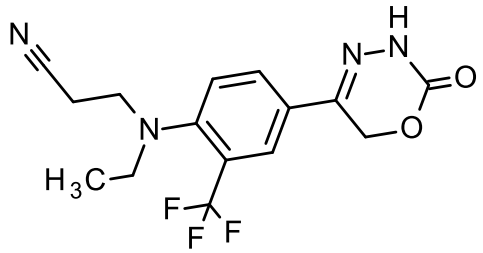


[1651] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1652] LC-MS (Método1): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Exemplo 314

3-{etil[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]amino}propanonitrila

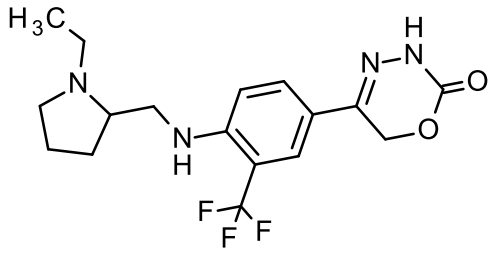


[1653] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1654] LC-MS (Método1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

Exemplo 315

5-[4-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

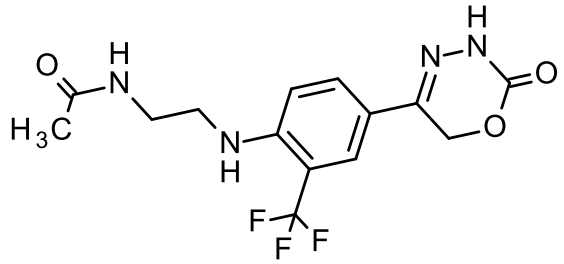


[1655] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1656] LC-MS (Método1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 316

N-{2-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}acetamida

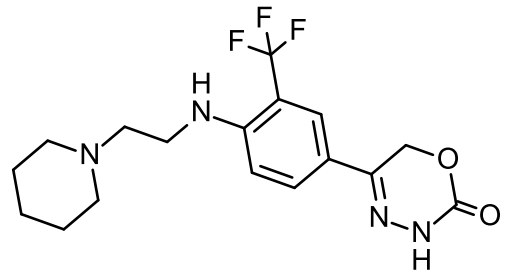


[1657] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1658] LC-MS (Método1): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Exemplo 317

5-[4-{[2-(piperidin-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

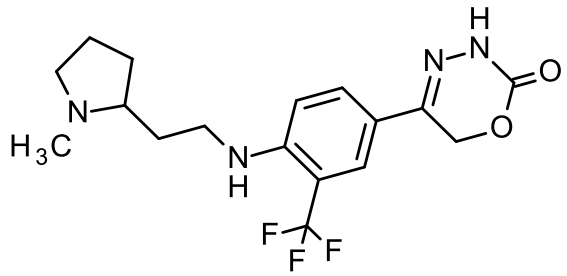


[1659] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1660] LC-MS (Método1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 318

5-[4-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

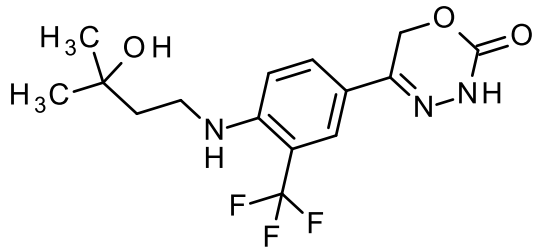


[1661] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 226 a partir do Intermediário 66.

[1662] LC-MS (Método1): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Exemplo 319

5-{4-[(3-hidróxi-3-metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



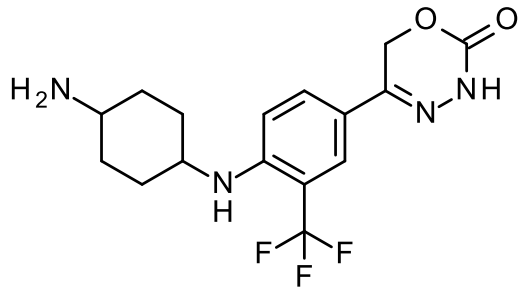
[1663] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 132 a partir do Intermediário 66.

[1664] LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (16.00), 1.663 (0.83), 1.681 (1.79), 1.698 (0.85), 2.518 (0.61), 3.273 (0.44), 3.290 (1.02), 3.302 (1.01), 3.320 (0.55), 4.668 (3.46), 5.293 (7.07), 6.407 (0.73), 6.832 (0.98), 6.855 (1.03), 7.723 (1.11), 7.728 (1.73), 7.735 (0.96), 7.757 (0.70), 7.762 (0.56), 10.870 (2.45).

Exemplo 320

5-[4-{[4-aminociclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mistura de estereoisômeros)



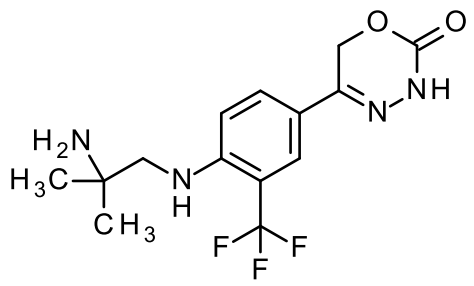
[1665] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 132 a partir do Intermediário 66.

[1666] LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.311 (0.95), 1.338 (1.33), 1.566 (1.33), 1.575 (1.72), 1.587 (2.17), 1.597 (2.32), 1.611 (1.90), 1.621 (1.94), 1.630 (1.54), 1.748 (1.66), 1.759 (1.27), 1.768 (1.26), 1.777 (1.14), 1.880 (0.48), 1.907 (0.51), 2.518 (2.24), 2.523 (1.56), 2.539 (0.82), 2.836 (0.86), 3.324 (1.17), 3.627 (0.62), 4.882 (0.98), 4.903 (0.97), 5.293 (4.48), 5.300 (16.00), 6.953 (1.71), 6.975 (1.87), 7.718 (0.92), 7.727 (0.59), 7.741 (6.05), 7.761 (1.52), 10.894 (0.40).

Exemplo 321

5-{4-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



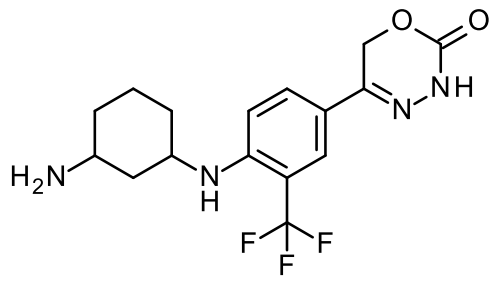
[1667] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 132 a partir do Intermediário 66.

[1668] LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,092 (16,00), 1,621 (0,70), 2,518 (1,01), 2,523 (0,65), 2,971 (1,78), 2,983 (1,77), 5,299 (7,03), 5,857 (0,60), 6,867 (0,81), 6,891 (0,86), 7,737 (2,42), 7,754 (0,74), 10,880 (1,18).

Exemplo 322

5-[4-{[3-aminociclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mistura de estereoisômeros)



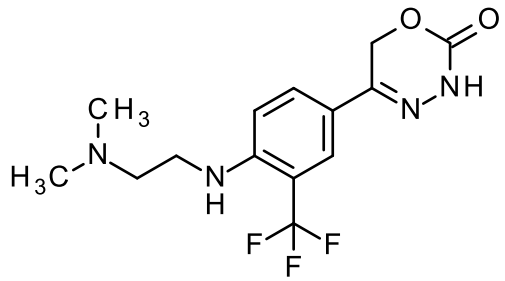
[1669] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 132 a partir do Intermediário 66.

[1670] LC-MS (Método1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.147 (0.69), 1.170 (0.75), 1.195 (0.50), 1.239 (0.68), 1.261 (1.15), 1.292 (1.73), 1.314 (1.43), 1.337 (1.03), 1.357 (1.07), 1.382 (0.92), 1.404 (0.64), 1.457 (0.43), 1.543 (0.46), 1.570 (0.51), 1.650 (1.16), 1.659 (1.16), 1.682 (1.98), 1.698 (2.56), 1.722 (2.08), 1.895 (1.24), 1.926 (1.16), 2.518 (2.84), 2.522 (1.75), 2.888 (0.85), 2.994 (0.41), 3.642 (0.72), 4.852 (0.43), 4.871 (0.42), 5.289 (16.00), 5.300 (5.89), 6.897 (1.75), 6.920 (1.84), 6.956 (0.72), 6.979 (0.78), 7.713 (7.13), 7.732 (2.73), 7.738 (2.60), 7.748 (0.88), 7.770 (0.58), 10.877 (0.75).

Exemplo 323

5-[4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



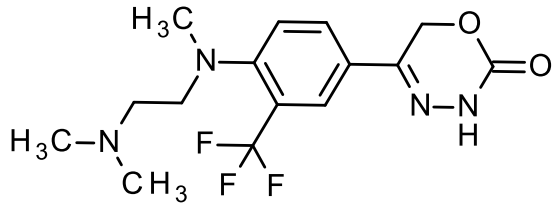
[1671] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 132 a partir do Intermediário 66.

[1672] LC-MS (Método1): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,186 (16,00), 2,467 (0,79), 2,483 (2,15), 2,518 (0,97), 2,522 (0,61), 3,252 (0,87), 3,264 (0,85), 5,302 (5,87), 5,779 (0,49), 6,877 (0,75), 6,899 (0,78), 7,740 (0,81), 7,744 (1,20), 7,756 (0,61), 7,778 (0,50), 7,784 (0,41), 10,894 (1,17).

Exemplo 324

5-[4-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



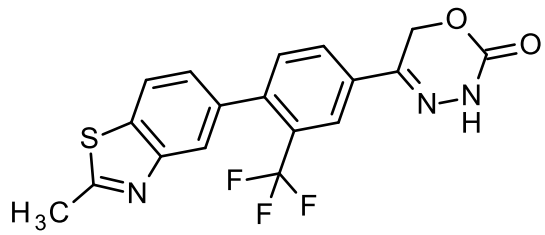
[1673] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 132 a partir do Intermediário 66.

[1674] LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.083 (16.00), 2.285 (0.78), 2.304 (0.89), 2.308 (0.61), 2.322 (0.99), 2.518 (0.86), 2.523 (0.55), 2.720 (5.24), 3.062 (0.75), 3.081 (0.82), 3.098 (0.69), 5.383 (5.03), 7.549 (0.60), 7.569 (0.66), 7.892 (0.42), 7.897 (0.61), 7.918 (2.09), 11.100 (0.79).

Exemplo 325

5-[4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1675] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 64.

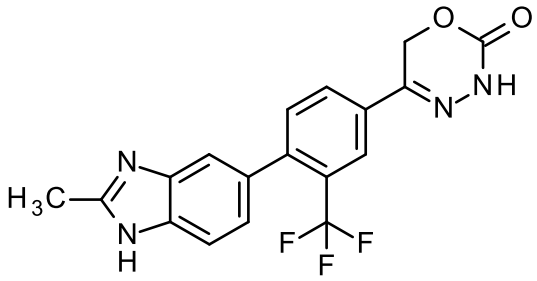
[1676] LC-MS (Método 2): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (1.24), 1.171 (2.57), 1.189 (1.26), 1.987 (4.28), 2.518 (1.06), 2.523 (0.71), 2.831

(16.00), 4.017 (0.97), 4.034 (0.97), 5.489 (10.98), 7.341 (1.21), 7.344 (1.21), 7.361 (1.26), 7.364 (1.26), 7.582 (1.81), 7.603 (1.95), 7.848 (2.36), 8.029 (1.22), 8.033 (1.26), 8.049 (1.08), 8.053 (1.18), 8.112 (2.79), 8.135 (4.89), 11.257 (4.10).

Exemplo 326

5-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



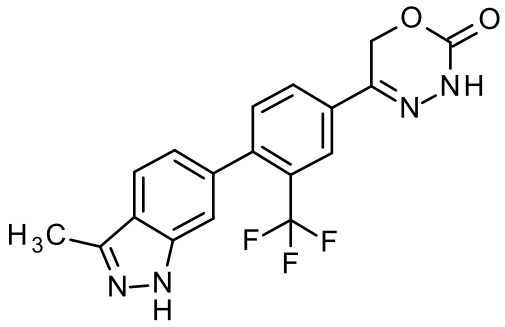
[1677] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 64.

[1678] LC-MS (Método 2): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.86), 2.518 (2.91), 2.523 (1.64), 5.478 (16.00), 7.042 (1.26), 7.062 (2.20), 7.083 (1.18), 7.346 (2.05), 7.430 (2.27), 7.450 (2.16), 7.471 (1.90), 7.524 (1.62), 7.540 (3.42), 7.560 (2.98), 7.988 (2.21), 8.008 (2.00), 8.101 (4.18), 11.231 (4.23), 11.235 (3.86), 12.311 (1.82), 12.342 (1.57).

Exemplo 327

5-[4-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



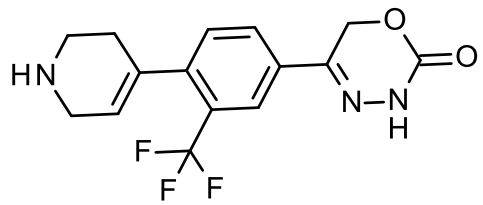
[1679] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 64.

[1680] LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.524 (16.00), 5.486 (11.79), 5.758 (0.87), 7.007 (1.57), 7.028 (1.65), 7.371 (3.17), 7.557 (2.09), 7.578 (2.25), 7.754 (2.38), 7.774 (2.27), 8.011 (1.48), 8.015 (1.50), 8.032 (1.32), 8.035 (1.39), 8.120 (2.90), 8.123 (2.68), 11.251 (4.44), 12.748 (3.12).

Exemplo 328

5-[4-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



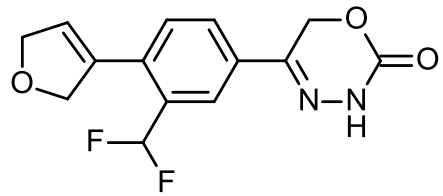
[1681] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 64.

[1682] LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.93), 2.162 (1.73), 2.518 (2.42), 2.522 (1.40), 2.539 (0.52), 2.890 (2.15), 3.362 (1.06), 3.537 (0.43), 5.418 (16.00), 5.601 (1.78), 7.409 (1.05), 7.429 (1.21), 7.916 (1.72), 7.936 (1.59), 7.982 (2.87), 11.188 (0.95).

Exemplo 329

5-[3-(difluorometil)-4-(2,5-di-hidrofuran-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

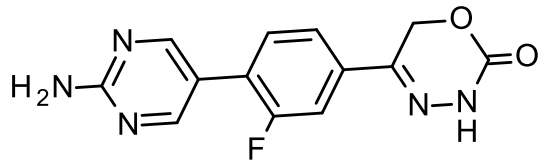


[1683] O composto titular foi preparado de maneira semelhante ao Exemplo 198 a partir do Intermediário 77.

[1684] MS(ESIpos): m/z = 293 (M-H)+.

Exemplo 330

5-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



[1685] O composto titular foi sintetizado de maneira semelhante ao Exemplo 3 a partir do Intermediário 65.

[1686] LC-MS (Método1): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

SEÇÃO EXPERIMENTAL – ENSAIOS BIOLÓGICOS

[1687] Exemplos foram testados em ensaios biológicos uma ou mais vezes. Quando testados mais de uma vez, os dados são informados como valores médios ou como valores intermediários, nos quais

- o valor médio, também referido como valor médio aritmético, representa a soma dos valores obtidos divididos pelo número de vezes testado, e
- o valor intermediário representa o número médio do grupo de valores quando classificados em ordem ascendente ou descendente. Se o número de valores no conjunto de dados for ímpar, o intermediário será o valor médio. Se o número de valores no conjunto de dados for par, o intermediário será a média aritmética dos dois valores médios.

[1688] Os exemplos foram sintetizados uma ou mais vezes. quando sintetizados mais de uma vez, os dados dos ensaios biológicos representam valores médios ou valores intermediários calculados com o uso dos conjuntos de dados obtidos de testes de um ou mais lote sintético.

[1689] A atividade in vitro dos compostos da presente invenção pode ser demonstrada nos seguintes ensaios:

Ensaio 1

Medição de proliferação de célula

[1690] A atividade antiproliferativa dos compostos da fórmula geral (I) foi examinada in vitro em células cancerosas humanas. Para esse fim, o número apropriado de células (Hela: 800; SK-MEL-3: 1000; A549: 800) foram colocadas em placas de 384 poços

com meio de crescimento apropriado ((A549: F12 de DMEM/Ham (Biochrom; # FG 4815 com glutamina estável), FCS 10% final (Biochrom; # S 0415); Hela: F12 de DMEM/Ham (Biochrom; # FG 4815 com glutamina estável), FCS 10% final (Biochrom; # S 0415); SK-MEL-3: 5A de McCoy (Biochrom; # F 1015), FCS 10% final (Biochrom; # S 0415), L-Alanil-L-Glutamina final: 2mM (Biochrom; # K 0302)) e incubados a 37°C durante a noite. Após 24 h, as células em uma placa (placa 0 h) foram tratadas com 30 µl/cavidade de solução de CTG (Promega Cell Titer Glo (catálogos n° G755B e G756B)) e incubadas à temperatura ambiente por 10 min, e a luminescência foi medida por meios de um VICTOR V (Perkin Elmer), a fim de determinar a viabilidade celular no início do tratamento. As células na placa de teste foram tratadas com os compostos da fórmula geral (I) e incubadas a 37°C por 72 h. Os compostos foram adicionados às células por meio de um dispensador digital HP D300 em uma série de diluições de 10 etapas e 2,5 vezes, geralmente iniciando com uma concentração final máxima de medicamento de 100 nM. Como controle, as células foram tratadas com veículo (DMSO na concentração final de 0,3%). Após 72 h, as células foram tratadas com 30 µl/cavidade de solução de CTG (Promega Cell Titer Glo (catálogos # G755B e G756B)) e incubadas em temperatura ambiente por 10 min, e a luminescência foi medida por meio de um VICTOR V (Perkin Elmer), a fim de determinar a viabilidade celular no final do tratamento. O efeito percentual no crescimento celular e o IC50 dele derivado foram determinados para cada substância de teste usando os valores da placa de 0 h (= inibição máxima) e do controle de DMSO (= inibição mínima). Os valores de IC50 foram calculados com o uso de um ajuste de 4 parâmetros.

Tabela 2: Valores de IC_{50} antiproliferação de vários exemplos in vitro em diferentes linhagens celulares

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]
	(Câncer cervical)	(melanoma)	(melanoma)
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	
45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	
60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
70	15	29	
71	20	38	
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4
93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
105	8	15	
106	9	16	
107	6	12	
108	6	13	
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0,3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2
131	2	6	
132	16	38	
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0,3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
144	6	13	
145	27	47	
146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	
165	1	1	1
166	1	1	1
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	
190	0,2	0,4	0,4
191	0,4	1	1
192	2	6	7
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0,5	1	
207	9	14	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	
217	14	16	
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		
234	2		
235	4		
236	4		
237	0,4		
238	7		

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
239	0,3	1	1
240	3	12	10
241	6		
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		
251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
270	9	15	
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50
277	0,3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0,1	0,4	0,4
Intermediário 64	29	53	
Intermediário 66	56	>100	
Intermediário 72	78	260	
Intermediário 73	58	>100	
Intermediário 74	6	11	
Intermediário 75	22	45	
Intermediário 76	40	75	
Intermediário 77	40	65	
Intermediário 78	8	20	
Intermediário 67	>100	>100	
12	20	58	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		
282	13		
283	13		
284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		
294	45		
295	47		
296	59		

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		
311	>100		
312	>100		
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	

Exemplo (intermediário, onde indicado)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

[1691] Assim, um aspecto da invenção é o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de câncer cervical.

[1692] Outro aspecto da invenção é o uso dos compostos de fórmula (I) para o tratamento de câncer de pele, especialmente melanoma.

[1693] Ainda outro aspecto da invenção é o uso de compostos de fórmula (I), para o tratamento de câncer de pele, especialmente melanoma e câncer cervical.

[1694] Outro aspecto são compostos de fórmula (I) que inibem efetivamente a proliferação de células tumorais (por exemplo, em células HeLa) com valores de IC_{50} <100 nM.

Tabela 3-1: Valores de IC_{50} antiproliferação de vários exemplos in vitro em diferentes linhagens celulares

	Exemplo	31	92	139	146	267	269	277
Linhagem celular		IC_{50} [nM]						
Mama	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100
Eritroleucemia	HEL 92.1.7	47	9	>100	13	26	44	>100
Glioblastoma	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
Glioblastoma	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
Melanoma	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
Melanoma	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
Terato-carcinoma ovariano	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

Tabela 3-2: Valores de IC_{50} antiproliferação de vários exemplos in vitro em diferentes linhagens celulares

	Exemplo	1	3	4	7	8	135

Linhagem celular		IC_{50} [nM]					
Astrocitoma	H4	30	25	47	44	50	
Mama	Hs 578T		29				
Eritroleucemia	HEL 92.1.7	20	25				
Glioblastoma	DK-MG		21				
Pulmão	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
Melanoma	IGR-1	89	99				>100
Melanoma	CHL-1		9				
Melanoma	HMCB	19	26				13
Melanoma	COLO741						1
Melanoma	C32						15
Melanoma	A-2058						24
Terato-carcinoma ovariano	PA-1		22				

Ensaio 2

Medição de proliferação de célula

[1695] A atividade antiproliferativa dos compostos da fórmula geral (I) foi examinada in vitro em células cancerosas humanas. Para esse fim, 500 células, incluindo células HeLa, células A2058, células DU145, células HMCB, células IGR37, células NCIH1734, células OSRC2 ou 750 células, incluindo células CAL51, células COLO741, células DBTRG05MG, células DKMG, células G292CLONEA141B1, GB1 células, células HEL, células HEL9217, células JHUEM1, células L3.3, células LI7, células TE4 ou 1000 células, incluindo células 8505C, células HUT78, células NCIH1563, células NCIH2122, células NCIH2172, células RVH421, células SKMEL3 ou 1500 células, incluindo células C32, células HS578T, células JHOM1, células NCIH196, células OVKATE, foram colocadas em placas de 384 poços com meio de crescimento apropriado e incubadas a 37°C durante a noite. Após 24 h, as células na placa de teste foram tratadas com os compostos da fórmula geral (I) e incubadas a 37°C por 72 h. Os compostos

foram adicionados às células por meio de um dispensador digital HP D300 em uma série de diluições de 10 (ou mais) etapas. Como controle, as células foram tratadas com veículo (DMSO na concentração final de 0,3%). Após 72 h, as células foram tratadas com 20 µl/poço de solução de CTG a 50% em PBS (Promega Cell Titer Glo (catálogos # G755B e G756B)) e incubadas à temperatura ambiente por 10 minutos, e a luminescência foi medida por meio de um VICTOR V (Perkin Elmer), a fim de determinar a viabilidade celular no final do tratamento. O efeito percentual no crescimento celular e o IC_{50} dele derivado foram determinados para cada substância de teste usando os valores dos poços não tratados (= viabilidade percentual). Os valores de IC_{50} foram calculados com o uso de um ajuste de 4 parâmetros.

Tabela 4: Valores de IC_{50} antiproliferação de vários exemplos in vitro em diferentes linhagens celulares

		Número do Exemplo		
Exemplo		135	146	265
Linhagem celular		IC_{50} [nM]		
Mama, carcinoma ductal	HS578T	33	20	116
Mama NS	CAL51		37	
Cervical	HeLa	2	2	5
Glioma_astrocitoma	DKMG	22	13	59
Adenocarcinoma do pulmão	NCIH1563	18		46
Adenocarcinoma do pulmão	NCIH2122		3	
Carcinoma de célula não pequena do pulmão	H2172	38	37	101
Carcinoma de célula pequena do pulmão	H196	150	32	355
Melanoma	A2058	38	25	96
Melanoma	C32	58	52	132
Melanoma	RVH421	140	47	262

Melanoma	SKMEL3	5	3	10
Carcinoma celular escamoso de esôfago	TE4	15		41
Adenocarcinoma de ovário	JHOM1		8	
Pâncreas NS	L3.3	82	15	312
Próstata NS	DU145		14	

[1696] Assim, um aspecto da invenção é o uso dos compostos da fórmula (I) para o tratamento de câncer no cérebro (especialmente glioma, mais especificamente glioblastoma, astrocitoma), câncer de mama (especialmente carcinoma ductal e adenocarcinoma), câncer cervical, LMA (especialmente eritroleucemia), câncer de pulmão (especialmente adenocarcinoma de NSCLC e SCLC), câncer de pele (especialmente melanoma), câncer de esôfago (principalmente carcinoma espinocelular), câncer de ovário (especialmente teratocarcinoma, adenocarcinoma), câncer de pâncreas e câncer de próstata.

Ensaio 3

Modelos de xenotransplante in vivo

[1697] As atividades antitumorais dos Compostos dos exemplos 135 e 146 foram examinadas em modelos de xenotransplante de câncer humano de murídeo. Para essa finalidade, os camundongos foram implantados de modo subcutâneo com células de tumor. Em um tamanho médio de tumor de 20-40 mm^2, os animais foram randomizados nos grupos de tratamento e de controle (pelo menos n=10 animais/grupo) e o tratamento iniciou com veículo apenas ou composto respectivo (formulação: 90% PEG400/10% Etanol; via de aplicação: por via oral (“p.o.”). O volume de aplicação oral foi de 10 ml/kg. No caso de tratamentos duas vezes ao dia, o intervalo de tempo entre duas aplicações por dia era de 6-7h. O tamanho do tumor e o peso corporal foram determinados pelo menos três vezes por semana. A área de tumor foi detectada por meio de um calibrador eletrônico [comprimento (mm) x largura (mm)]. O experimento foi encerrado quando o estudo atingiu o objetivo ético pré-determinado com base nos regulamentos alemães e

europeus de bem-estar animal. A eficácia antitumoral in vivo é apresentada como uma proporção T/C no final do estudo (Tratamento/Controle; peso médio do tumor do grupo de tratamento/peso médio do tumor do grupo de controle) na Tabela 8. Um composto que possui um T/C abaixo de 0,5 é definido como ativo (isto é, eficaz). A análise estatística foi avaliada com o uso do software SigmaStat. Uma análise unidirecional de variação foi realizada, e as diferenças com o controle foram comparadas por procedimento de comparação por pares (método de Dunn).

[1698] Os compostos dos exemplos 135 e 146 mostraram eficácia antitumoral potente em diferentes modelos de xenoenxerto de tumores humanos após tratamento em monoterapia. Especificamente, o exemplo do composto 135 e/ou o exemplo 146 foram eficazes na redução da área do tumor no câncer do colo do útero, teratocarcinoma ovariano, LMA e melanoma.

Tabela 5: Atividade antitumoral do Composto do exemplo 135, composto do exemplo 146 e composto do exemplo 265 em diferentes modelos de xenoenxerto de câncer humano em camundongos

Modelo de xenoenxerto	Linhagem celular isolada do paciente com	Exemplo	Dose e cronograma	T/C
IGR-37	Melanoma	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0,05*
IGR-37	Melanoma	135	10 mg/kg 2QD p.o.	0,06*
HEL92.1.7	LMA	146	40 mg/kg 2QD p.o.	0,08*
HeLa	Câncer cervical	146	5 mg/kg 2QD p.o.	0,08*
A2058	Melanoma	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0,23*
PA-1	Teratocarcioma do ovário	146	20 mg/kg 2QD p.o.	0,49*
PA-1	Teratocarcioma	135	5 mg/kg 2QD	0,63

	do ovário		p.o.	
IGR-37	Melanoma	265	10 mg/kg 2QD p.o.	0,27*

* P <0,05 tratamento vs controle no final do estudo

T/C = proporção entre o peso médio final do tumor do grupo de tratamento e o peso médio final do tumor do grupo de controle

[1699] A abreviação 2QD significa duas vezes por dia, p.o. significa per os ou oral.

Ensaio 4

Método para inibição da enzima PDE3A

[1700] O sistema de ensaio de proximidade de cintilação 3H-cAMP disponível no mercado (SPA, Perkin Elmer) foi utilizado para estudos de inibição enzimática. Para a determinação do efeito in vitro de compostos de exemplo nas reações de PDE3A, 2 µl da respectiva solução de composto de exemplo em DMSO (diluições em série) foram colocados em poços de placas de microtitulação (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). Foram adicionados 50 µL de uma diluição do extrato de células PDE3A a partir de células Sf9 que superexpressam PDE3A humana totalmente (SB Drug Discovery, Reino Unido) no tampão A (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, 8,3 mM $MgCl_2$ EDTA 1,7 mM, BSA a 0,2%). A diluição do extrato celular de PDE3A foi escolhida de modo que a cinética da reação fosse linear e menos de 70% do substrato fosse consumido (diluição típica 1:5000). A reação foi iniciada pela adição de 50 µl (0,025 µCi) de 1:2000 no tampão A sem substrato diluído em BSA [8-3H] adenosina 3', 5'-fosfato cíclico (1 µCi/µl; Perkin Elmer). Após incubação à temperatura ambiente durante 60 min, a reação foi parada pela adição de 25 µl de uma suspensão contendo esferas de proximidade de cintilação de ítrio de 18 mg/ml (Perkin Elmer) em água. As placas de microtitulação foram seladas e medidas em um contador de cintilação Microbeta (PerkinElmer Wallac). Os valores de IC_{50} foram determinados a partir de curvas sigmoidais, plotando a porcentagem de atividade de PDE3A vs a concentração do composto logarítmico.

Ensaio 5

Inibição da enzima PDE3B

[1701] O sistema de ensaio de proximidade de cintilação 3H-cAMP disponível no mercado (SPA, Perkin Elmer) foi utilizado para estudos de inibição enzimática. Para a determinação do efeito in vitro de compostos de exemplo nas reações de PDE3B, 2 µl da respectiva solução de composto de exemplo em DMSO (diluições em série) foram colocados em poços de placas de microtitulação (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). Foram adicionados 50 µL de uma diluição do extrato de células PDE3B a partir de células Sf9 que superexpressam PDE3B humana totalmente (SB Drug Discovery, Reino Unido) no tampão A (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, 8,3 mM $MgCl_2$ EDTA 1,7 mM, BSA a 0,2%). A diluição do extrato celular de PDE3B foi escolhida de modo que a cinética da reação fosse linear e menos de 70% do substrato fosse consumido (diluição típica 1:6000). A reação foi iniciada pela adição de 50 µl (0,025 µCi) de 1:2000 no tampão A sem substrato diluído em BSA [8-3H] adenosina 3', 5'-fosfato cíclico (1 µCi/µl; Perkin Elmer). Após incubação à temperatura ambiente durante 60 min, a reação foi parada pela adição de 25 µl de uma suspensão contendo esferas de proximidade de cintilação de ítrio de 18 mg/ml (Perkin Elmer) em água. As placas de microtitulação foram seladas e medidas em um contador de cintilação Microbeta (PerkinElmer Wallac). Os valores de IC50 foram determinados a partir de curvas sigmoidais, plotando a porcentagem de atividade de PDE3B vs a concentração do composto logarítmico.

[1702] Um aspecto da invenção são compostos de fórmula (I) que inibem efetivamente a proliferação de células tumorais com valores de IC_{50} <100 nM, por ex. as células HeLa enquanto os valores de IC_{50} para a inibição enzimática de PDE3A ou PDE3B são frequentemente > 2,5 vezes maiores que os valores de IC_{50} para a proliferação de células tumorais.

[1703] Outro aspecto da invenção são compostos de fórmula (I) que inibem eficazmente a proliferação de células tumorais com valores de IC_{50} <100 nM, por ex., as células HeLa enquanto os valores de IC_{50} para a inibição enzimática de PDE3A ou PDE3B são

frequentemente> 10 vezes maior que os valores de IC_{50} para a proliferação de células tumorais.

[1704] Um aspecto da invenção são compostos de fórmula (I) que inibem efetivamente a proliferação de células tumorais com valores de IC_{50} <100 nM, por ex. as células HeLa enquanto os valores de IC_{50} para a inibição enzimática de PDE3A ou PDE3B são frequentemente > 30 vezes maiores que os valores de IC_{50} para a proliferação de células tumorais.

Tabela 6: Inibição de PDE3A e PDE3B

Exemplo / Intermediário	PDE3A IC_{50} [nM]	PDE3B IC_{50} [nM]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110
17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185
23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79

31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190
50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390
54	100	89
55	280	250
56	180	80
58	310	570
59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193
65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152

69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210
87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130
98	100	120
99	88	100
100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240

107	150	160
108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230
113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95
118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50
136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47
143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210

149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26
154	70	120
155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200
165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520
173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130
179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260

183	200	170
184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790
197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66
201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73
215	66	100
216	103	167
217	65	210
218	35	89

219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187
227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100
244	120	150
245	75	100
246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86

253	190	155
254	45	31
255	100	76
256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112
265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10
273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000
279	20	23
280	11	9
Intermediário 64	610	490
Intermediário 66	>1000	>1000
Intermediário 72	320	400
Intermediário 73	720	>1000
Intermediário 74	34	100
Intermediário 75	240	710

Intermediário 76	375	130
Intermediário 77	150	330
Intermediário 78	140	180
Intermediário 67	6	7
12	31	30
14	63	71
22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150
326	17	30
327	11	16
328	74	91
329	100	93

Ensaio 6

Método para crio hepatócitos humanos:

Investigação de estabilidade metabólica in vitro em hepatócitos humanos criopreservados (incluindo cálculo de liberação de sangue (CL) hepático in vivo (Fmax))

[1705] Os hepatócitos criopreservados (por exemplo, da Celsis InVitroTechnologies) foram brevemente descongelados, lavados com 45 mL de meio GRO HT in vitro pré-aquecido e centrifugado durante 5 minutos a 50xg. O pélete da célula foi suspenso novamente em 5 ml de Krebs-Henseleit Butter (KHB). A viabilidade da célula foi determinada pela exclusão de azul de tripano.

[1706] Para o ensaio de estabilidade metabólica, as células do fígado foram distribuídas em WME contendo 5% FCS em frascos de vidro a uma densidade de 1,0 × 106 células vitais/ml. O composto do teste foi adicionado a uma concentração final de 1 µM. Durante a incubação, as suspensões hepatócitas foram continuamente agitadas a 580 rpm e foram obtidas alíquotas a 2, 8, 16, 30, 45 e 90 minutos, às quais volumes iguais de metanol frio foram imediatamente adicionados. As amostras foram congeladas a -20° C durante a noite, após centrifugação subsequente durante 15 minutos a 3000 rpm, e o sobrenadante foi analisado com sistema Agilent 1290 HPLC com detecção LCMS/MS.

[1707] A meia-vida de um composto de teste foi determinada a partir do diagrama do tempo de concentração. A partir da meia-vida foram calculadas liberações intrínsecas. Juntamente com o fluxo sanguíneo dos parâmetros adicionais, quantidade de células do fígado in vivo e in vitro. A liberação de sangue (CL) hepático in vivo e a biodisponibilidade oral máxima (Fmax) foram calculados. A liberação de sangue (CLblood) hepático in vivo e a biodisponibilidade oral máxima (Fmax) foram calculados com o uso das seguintes fórmulas: CL'intrinsic [ml/(min*kg)] = kel [1/min] / ((cellno / volume de incubação [ml]) * fu,inc) * (cellno / peso do fígado [g]) * (peso específico do fígado [g fígado /kg peso corporal]); CLblood bem agitado [L/(h*kg)] = (QH [L/(h*kg)] * fu,sangue* CL'intrinsic [L/(h*kg)]) / (QH [L/(h*kg)] + fu,sangue * CL'intrinsic [L/(h*kg)]); Fmax = 1-CLblood / QH e uso dos seguintes valores de parâmetro: Fluxo sanguíneo do fígado – 1,32 L/h/kg humano; peso específico do fígado – 21 g/kg do peso corporal; células do fígado in vivo- 1,1 x 10^8 células/g do fígado, células do fígado in vitro 1,0 x 10^6/ml; fu,inc e fu,sangue é usado como 1.

Tabela 7: Resultados do teste de crio hepatócitos humanos

Exemplo	Fmax [%]	Clsangue [L/h/kg]
1	82	0,24
3	70	0,39
4	100	<0,01
7	75	0,33
9	85	0,19
31	52	0,64
71	86	0,19
76	80	0,27
111	76	0,32
121	90	0,13
135	26	0,98
140	61	0,51
146	60	0,53
161	59	0,55
162	53	0,62
165	33	0,88
190	32	0,90
195	100	<0,01
198	67	0,44
199	29	0,94
203	54	0,61
224	74	0,35
256	95	0,07
260	35	0,86
265	61	0,51
267	80	0,27
268	78	0,30
269	69	0,41
270	100	<0,01
281	35	0,85

Ensaio 7

Farmacocinética in vivo em não roedores (por exemplo, cães)

[1708] Para experiências farmacocinéticas in vivo, os compostos de teste foram administrados a não roedores (por exemplo, cadelas Beagle) por via intravenosa (iv) em doses de 0,1 a 1 mg/kg e intragastralmente (ig) em doses de 0,3 a 3 mg/kg formuladas como soluções usando solubilizantes, como, por exemplo, PEG400 em quantidades bem toleradas e geralmente são administradas como infusão de curto prazo (15 min).

[1709] As amostras de sangue foram obtidas, por exemplo, aos 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h e 24 h após a dosagem a partir da veia safena. Dependendo da meia-vida esperada, as amostras foram obtidas em momentos posteriores (por ex., 48 h, 72 h).

[1710] Para a farmacocinética após a administração intragástrica, os compostos de teste foram administrados intragastralmente a não roedores em jejum (por ex., cães). As amostras de sangue foram obtidas, por exemplo, aos 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h e 24 h após a dosagem. Dependendo da meia-vida esperada, as amostras foram obtidas em momentos posteriores (por ex., 48 h, 72 h). O sangue foi coletado em tubos de Lítio-Heparina (Monovetten®, Sarstedt) e centrifugado durante 15 min a 3000 rpm. Uma pequena alíquota (por ex., 100 µL) a partir do sobrenadante (plasma) foi obtida e precipitada pela adição de acetonitrila fria e congelada de alíquota (por ex., de 400 µL) a -20 °C durante a noite. Em seguida, as amostras foram descongeladas e centrifugadas a 3000 rpm, 4°C durante 20 minutos. As alíquotas dos sobrenadantes foram obtidas para teste analítico com o uso de um sistema Agilent HPLC com detecção de LCMS/MS. Os parâmetros de FC foram calculados por análise não comportamental por meio de um software de cálculo de FC.

[1711] Parâmetros de FC derivados dos perfis de tempo de concentração após i.v.: CLplasma: Liberação total de plasma do composto de teste (em L/kg/h); CLblood: Liberação total de sangue do composto de teste: CLplasma*Cp/Cb (abreviação: CLp;)

em L/kg/h) com Cp/Cb sendo a proporção de concentrações em plasma e sangue.

[1712] Parâmetros de FC derivados dos perfis de tempo de concentração após i.g.: Cmax: Concentração máxima de plasma (em mg/L); Cmaxnorm: Cmax dividido pela dose administrada (em kg/L); Tmax: Tempo no qual Cmax foi observado (em h). Parâmetros calculados dos perfis de tempo de concentração i.v. e i.g.: AUCnorm: Área sob a curva do tempo de concentração a de t=0h até o infinito (extrapolado) dividido pela dose administrada (em kg*h/L); AUC(0-tlast)norm: Área sob a curva do tempo de concentração de t=0 h até o último momento para o qual as concentrações d eplasma poderiam ser medidas dividida pela dose administrada (em kg*h/L); t1/2: meia-vida terminal (em h); F: biodisponibilidade oral: AUCnorm após a administração intragástrica dividida por AUCnorm após administração intravenosa (em %).

Tabela 8: Resultados do teste farmacocinético in vivo

Exemplo	CLsangue cão [L/h/kg]
3	2,39
31	0,49
135	0,49
146	2,84

Ensaio 8

Farmacocinética in vivo em roedores (por exemplo, camundongos)

[1713] O alojamento e o manuseio dos animais foram realizados em estrita conformidade com as diretrizes europeias e alemãs para o bem-estar dos animais de laboratório. Os animais receberam comida e água ad libitum. Para a quantificação de compostos circulantes no plasma, uma certa dose (1 – 100 mg/kg) foi administrada por via oral em camundongos NMRInu/nu fêmeas com 6-8 semanas de idade, na forma solubilizada (n=3 camundongos por ponto de tempo) .

[1714] O sangue foi coletado em tubos de Lítio-Heparina (Monovetten®, Sarstedt) e centrifugado durante 15 min a 3000

rpm. Uma pequena alíquota (por ex., 100 µL) a partir do sobrenadante (plasma) foi obtida e precipitada pela adição de acetonitrila fria e congelada de alíquota (por ex., de 400 µL) a -20 °C durante a noite. Em seguida, as amostras foram descongeladas e centrifugadas a 3000 rpm, 4°C durante 20 minutos. As alíquotas dos sobrenadantes foram obtidas para teste analítico com o uso de um sistema Agilent HPLC com detecção de LCMS/MS. Os parâmetros de FC foram calculados por análise não comportamental por meio de um software de cálculo de FC.

Ensaio 9

Validação de interações de proteínas PDE3A induzidas pelo modulador de PDE3 utilizando imunoprecipitação e immunoblotting

[1715] As células HeLa foram transfectadas com construções de superexpressão de ORF que expressam SLFN12 marcado com V5 ou GFP marcado com V5. As construções de expressão de ORF foram obtidas a partir do TRC (IDs do clone: TRCN0000468231, TRCN0000476272, ccsbBroad304_99997). 72 horas após a transfecção, as células foram tratadas com DNMDP 10 µM ou trequinsina por 4 horas, seguidas de lise usando o tampão de lise ModRipa e imunoprecipitação de PDE3A. Para cada condição, 2 mg de lisado total de proteína foram incubados com 1 µg de anticorpo anti-PDE3A a 4° C durante a noite, após o qual foram adicionados 7,5 µl de cada uma das Dynabeads de Proteínas A e G (Life Technologies 10001D e 10003D) e incubadas por mais 1 hora. As esferas foram lavadas, e as proteínas ligadas foram eluídas com 30 mL de tampão de carregamento de gel de LDS PAGE. Os produtos de entrada (~ 60 µg de lisado total de proteína) e os produtos IP foram resolvidos em géis Tris-Glicina PAGE 4-12% e passaram por immunoblotting com um anticorpo anti-V5 (Life Technologies R96205, 1:5000), o anticorpo Bethyl anti-PDE3A (1:1000) e anticorpos secundários da LiCOR Biosciences (Cat. # 926-32210 e 926068021, cada um a 1:10.000). As manchas foram lavadas e fotografadas usando um sensor de infravermelho LiCOR Odyssey.

Outras Representações

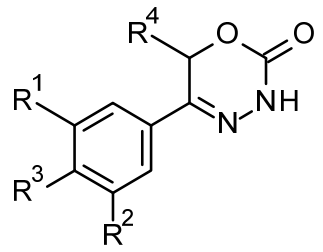
[1716] A partir da descrição anterior, ficará aparente que variações e modificações podem ser feitas na invenção aqui

descrita para adotá-la para vários usos e condições. Essas representações estão dentro do escopo das reivindicações a seguir.

[1717] A citação de uma listagem de elementos em qualquer definição de uma variável inclui definições dessa variável como qualquer grupo único ou combinação (ou subcombinação) de elementos listados. A citação de uma representação inclui essa representação como qualquer representação única ou em combinação com qualquer outra representação ou suas porções.

Reivindicações

1. Um composto da fórmula (I)



,

fórmula (I)

caracterizado por

R^1 ser selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

R^2 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

R^3 ser selecionado de,

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros;

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi;

um grupo de C_3-C_9-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9$-,

e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$- e $-CH_2-NR^9$-;

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$
e um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)R^5R^6$ e um átomo de halógeno;
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja 4-piridil;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_6-alquil, um grupo de $-C_1$-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil, um grupo de $-C_1$-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-

alquil, um grupo de C_3-C_6-cicloalquil e um grupo de C_3-C_5-heterocicloalquil;

R^7/R^8 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno,

um grupo de ciano,

um grupo de hidróxi,

um grupo de $C(O)NR^5R^6$,

um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O);

um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil;

um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil;

um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi; e

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi;

R^9 ser um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

R^2 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;

R^3 ser selecionado de

um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros;

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi;

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, $S(O)_2$ e $-NR^9$-,

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alcóxi;

um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e

um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O-, -S- e $-NR^9$-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno;

um grupo aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
R^7/R^8 serem independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de $C(O)NR^5R^6$;
um grupo de NR^5R^6;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente

selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi;
R^9 ser um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser selecionado de um átomo de hidrogênio, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
R^2 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
R^3 ser selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros;
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi;
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;

um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi e
um grupo de $C(O)NR^5R^6$;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e $-NR^9-$, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno,
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
R^7/R^8 serem independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que $R^7 = R^8 =$ hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;

um grupo de NR^5R^6;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi;
R^9 ser um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por
R^1 ser selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;
R^2 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
R^3 ser selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros;
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi;

um grupo de C_4-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_5-C_7-cicloalquenil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um heteroátomo que é selecionado de –O- e -NR^9-, que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno;
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado a partir de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
R^7/R^8 serem independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi e
R^9 ser um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
R^2 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
R^3 ser selecionado de,
um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente

selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros;
um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de C_5-C_6-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de oxo(=O);
um grupo de ciano;
um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 7 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de C_1-C_3-alquil e um átomo de halógeno;
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6;
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6,

com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_6-alquil;
R^7/R^8 serem independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil,
que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno,
um grupo de ciano,
um grupo de hidróxi,
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,
um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
e um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
R^9 ser um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

R^1 ser selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
R^2 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno;
R^3 ser selecionado de,
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de –O- e -NR^9-,
e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;
um grupo de hidróxi;
e um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-haloalquil;
um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;
R^7/R^8 serem independentemente selecionados de
um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,
um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de
um átomo de halógeno;

um grupo de hidróxi;
um grupo de C_1-C_3-alcóxi;
um grupo de C_3-C_5-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os substituintes citados são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 5 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos que são independentemente selecionados de -O- e -NR^9- que são opcionalmente substituídos por um grupo de C_1-C_3-alquil,
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi ou um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de heterocicloalquil com 4 a 5 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi; e
R^9 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_1-C_3-alquil ou uma ligação; ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por
R^1 ser selecionado de CF_3 e um átomo de flúor;
R^2 ser um átomo de hidrogênio;
R^3 ser selecionado de
um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um substituinte que é selecionado de um átomo de halógeno e um grupo de C_1-C_3-haloalquil,
um grupo de heteroaril monocíclico substituído por um substituinte que é selecionado de um grupo de C_1-C_3-haloalquil e do grupo de NR^5R^6;
e um grupo de NR^7R^8;
R^4 ser selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil;
R^5/R^6 serem independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo de metil;
R^7/R^8 serem independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_3-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi e um grupo de metóxi, ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado no grupo de:

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-metil-4-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-

oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{3,5-difluoro-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(4-bromofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(rac)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila,
3-cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrila,
5-{4-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3,5-Difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-hidróxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4’-fluoro-3’-hidróxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[5'-amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-

hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrole-2-carbonitrila,
5-[2,4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metóxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-

di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',3'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-

oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metóxipiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(difluorometil)-2-fluorobifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metóxipiridin-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,2',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3',4'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2'-fluoro-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)bifenil-4-carbonitrila,
5-(2'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-hidróxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',6'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-

oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metóxibifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluorobifenil-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6***S***)-5-(-[(3-cloro-4--(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
6***S***)-5-(-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4-cloro-3-metilfenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-

il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[3-metóxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4'-hidróxi-2-(trifluorometil)-2',3',4',5'-tetra-hidro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5,6-di-hidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[3,3-dimetilbut-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-benzotiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
3-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]tiofeno-2-carbonitrila,
5-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2'-(Difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,4'-Difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2'-fluoro-2-metil-4'-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila,
5-[4-(2-Metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometóxi)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[2',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[2',3',4'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
4'-[(6S)-6-metil-2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il]-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carbonitrila,
(6S)-5-[4-(1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-hidróxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-hidróxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-amino-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-

il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-metóxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(3-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(6-metóxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-metóxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(difluorometil)-4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2-(difluorometil)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(difluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-(difluorometil)-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(difluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-Hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(Oxan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(cis/trans)-3-hidróxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(rac)-2,4-Dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(cis ou trans)-2,4-Dimetilazetidin-1-il]-3-

(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[3,3,3-Trifluoro-2(S)-hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Hidróxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(trans)-4-Hidroxiciclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(3-Metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
-{4-[(3-Metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[(rac)-Oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[2(R)-2-Hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(3R)-3-Hidróxibutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(2S)-2-Hidróxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1-Hidroxiciclobutil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(3-Metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-Metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Metóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[Etil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(tert-butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[(2R)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(4-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(2S)-1-hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mistura racêmica),
(rac)-1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxamida,
5-{4-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(rac)-5-{4-[(2-hidróxi-3-metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1H-pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonitrila,
(rac)-5-{4-[(1-ciclopropiletil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{4-[(2-etóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(rac)-5-{4-[(2-metóxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-(3-etóxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(pirimidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(oxolan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mistura racêmica),
5-[4-{[(2S)-4-hidróxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-

ona,
(rac)-5-[4-{[(2,2-dimetilciclopropil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[1-(hidróximetil)ciclobutil]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2S)-2-(hidróximetil)azetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
3-metil-1-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carbonitrila,
5-[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(4-etil-4-hidróxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
4-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]butanonitrila,
6-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluoro-metil)fenil]-2lambda^{6}-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona,
N^{2}-[4-(2-oxo-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida,
5-{4-[(3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-metóxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-({[(2S)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-etóxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-

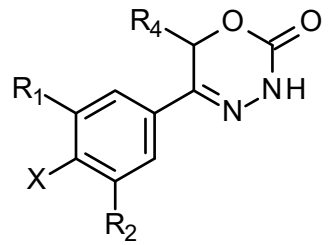
hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1S,2R)-2-hidróxiciclopentil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(oxetan-3-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(difluorometil)-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-Metóxipropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-dimetilbutil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(Propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{4-[oxan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(trans)-5-{4-[4-hidróxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (trans isômero),
(cis)-5-{4-[4-hidróxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-Aminoetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona— sal com ácido clorídrico,
5-{4-[1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-

ona—sal com ácido clorídrico,
5-[4-(metilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-hidróxipropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona e
(6S)-5-[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)-fenil]-6-metil-3,6-di-hidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
ou um estereoisômero, um tautômero, um N-óxido, um hidrato um solvato ou seu sal ou uma mistura dos mesmos.

9. Um método de preparo de um composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 com o referido método caracterizado por compreender

OU

a etapa A permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II):



(II),

em que

X é Cl, Br, I ou um grupo de saída selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor;

R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

para reagir sob condições de acoplamento catalisado de metal de transição, como, acoplamentos de Suzuki, acoplamentos de Negishi, acoplamentos de Kumada, acoplamentos de Stille, permitindo que o composto intermediário da fórmula II reaja com um composto de organoboro selecionado de um ácido borônico da fórmula (IIIa)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa),

um éster borônico da fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIb),

e um sal de tetrafluoroborato da fórmula

$(R^x)BF_4$

(IIIc),

pelo qual

R^x é um grupo de C_1-C_6-alquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de hidróxi, um grupo de C_1-C_4-alcóxi e um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros; preferencialmente um grupo de metil que é opcionalmente substituído por um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros;

um grupo de C_2-C_6-alquenil que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_4-alcóxi;

um grupo de C_5-C_9-cicloalquenil, que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 9 membros, compreendendo um, dois ou três heteroátomos que são independentemente selecionados de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$ e $-NR^9$-,

e referido grupo de heterocicloalquil opcionalmente ainda compreendendo um grupo de ponte selecionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$ e $-CH_2-NR^9-$;

e o referido grupo de heterocicloalquil é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno;

um grupo de oxo(=O) ;

um grupo de ciano;

um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-alquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi;

um grupo de C_1-C_3-haloalquil;

um grupo de C_1-C_3-alcóxi;

um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

um grupo de $C(O)NR^5R^6$ e

um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heterocicloalquil com 5 a 9 membros que é parcialmente insaturado e opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um grupo de oxo (=O), um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de $-C(O)NR^5R^6$ e um átomo de halógeno;

um grupo de aril que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de hidróxi, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi e um grupo de NR^5R^6;

um grupo de heteroaril mono- ou bicíclico que é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes e cada substituinte é independentemente selecionado de um átomo de halógeno, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-haloalquil, um grupo de C_1-C_3-alcóxi, um grupo de hidróxi e um grupo de NR^5R^6, com a condição de que o referido grupo de heteroaril monocíclico não seja um grupo de piridin-4-il;

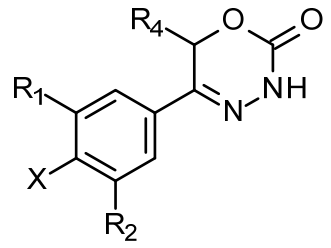
R^y é C_1-C_6-alquil ou os dois resíduos R^y juntos são um grupo de C_2-C_6-alquileno,

na presença de uma base e

um catalisador de paládio, que é selecionado de: diclorobis(trifenilfosfina)paládio, tetraquistrifenilfosfinapaládio(0), acetato de paládio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(difenilfosfinoferrocenil)cloreto de paládio(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paládio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ilideno)paládio, acetato de paládio(II)/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloreto de paládio(II) monodiclorometano aduto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), acetato de paládio (II) e (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II), e, opcionalmente, um ligando adicional,

OU

o referido método compreendendo a etapa B permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II):



(II),

em que

R^4 tem o significado conforme definido supra,

X é F ou Cl, com a condição de que se X for Cl, R^1 ou R^2 não poderá ser F; preferencialmente X é F;

R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi; com a condição de que se X for Cl, R^1 não poderá ser um átomo de flúor;

R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um átomo de halógeno; com a condição de que se X for Cl, R^2 não poderá ser um átomo de flúor; com a condição de que pelo menos um de R^1 e R^2 exerça um efeito de retirada de elétron;

R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

para reagir com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e uma amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um heteroareno, contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente, em que

R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno,

um grupo de ciano,

um grupo de hidróxi,

um grupo de $C(O)NR^5R^6$,

um grupo de NR^5R^6,

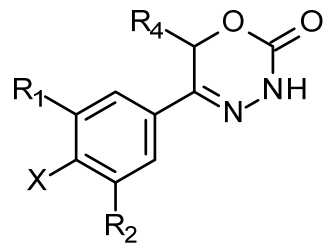
um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;

um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel,
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, parcialmente insaturado, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel e
um heteroareno contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heteroaril conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um N-H como um átomo do anel, opcionalmente na presença de uma base e opcionalmente na presença de um solvente inerte, e a uma temperatura que varia de temperatura ambiente a 160 °C,

OU

o referido método compreendendo a etapa C permitindo um composto intermediário da fórmula geral (II):



(II),

em que

X é Cl, Br, I ou um grupo de saída selecionado de (C_1-C_4-alquilsulfonil)oxi, (C_1-C_4-fluoroalquilsulfonil)oxi e (fenilsulfonil)oxi, o fenil presente em (fenilsulfonil)oxi sendo opcionalmente substituído por um, dois, três, quatro ou cinco substituintes, cada um deles independentemente selecionado de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_4-alquil e C_1-C_4-alcóxi;

R^1 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um grupo de ciano, um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de C_1-C_3-haloalquil e um grupo de C_1-C_3-haloalcóxi;

R^2 é selecionado de um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor;

R^4 é selecionado de um átomo de hidrogênio e um grupo de C_1-C_3-alquil;

para reagir com uma amina correspondente, opcionalmente como uma base livre ou como um sal, como um sal de hidrocloreto, selecionado de HNR^7R^8 e amina cíclica que caracteriza um N-H como um átomo de a referida amina cíclica sendo selecionada de heterocicloalcano com 3 a 9 membros, um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado e um heteroareno, contendo um N-H como átomo do anel, respectivamente, em que

R^7/R^8 são independentemente selecionados de

um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^7 = R^8 = hidrogênio seja excluído,

um grupo de C_1-C_6-alquil, que é opcionalmente substituído por um, dois, três ou quatro substituintes e o referido substituinte é independentemente selecionado de

um átomo de halógeno, um grupo de ciano, um grupo de hidróxi, um grupo de $C(O)NR^5R^6$, um grupo de NR^5R^6,

um grupo de C_1-C_3-alcóxi,

um grupo de C_3-C_7-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes e os referidos substituintes são independentemente selecionados de um grupo de C_1-C_3-alquil, um grupo de oxo (=O), um grupo de hidróxi e um grupo de C_1-C_3-hidróxialquil;
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil ou um grupo de oxo (=O),
um grupo de heteroaril, que é opcionalmente substituído por um grupo de C_1-C_3-alquil;
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-O-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-S-C_1-C_5-alquil,
um grupo de -C_1-C_5-alquileno-NR^5-C_1-C_5-alquil,
um grupo de C_3-C_6-cicloalquil que é opcionalmente substituído por um grupo de hidróxi e
um grupo de heterocicloalquil com 3 a 6 membros, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes, o referido substituinte independentemente selecionado do grupo de C_1-C_3-alquil e um grupo de hidróxi,
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel,
um heterocicloalcano com 3 a 9 membros parcialmente insaturado contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heterocicloalquil de 3 a 9 membros, parcialmente insaturado, conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um NH como átomo de anel e
um heteroareno contendo um N-H como um átomo do anel deve ser entendido como uma amina cíclica correspondente a um grupo de heteroaril conforme definido para R^3 supra, com a condição de que ele contenha um N-H como um átomo do anel, na presença de uma base e de um catalisador de paládio, um ligando, em um solvente inerte e na presença de um solvente inerte, e a uma temperatura

variando de 60°C a 160 °C, de modo a obter um composto de fórmula (I) realizando uma das referidas etapas.

10. Métodos caracterizados pelo preparo de um composto da fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 9, os referidos métodos compreendendo para o composto (II): R^1 é trifluorometil e R^2 é um átomo de hidrogênio, para a etapa A:

As condições de acoplamento Suzuki são usadas, e o catalisador de paládio é cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio (II) e o ligante é 2-(diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil e/ou

para a etapa B:

dois resíduos de R^y juntos são $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar um pinacol éster, a base é carbonato de potássio ou acetato de potássio e/ou

para a etapa C:

o catalisador de paládio é tris (dibenzilidenacetona) dipaládio (0) e o ligante é 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

11. Uma composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e um ou mais excipientes aceitáveis farmaceuticamente.

12. Uma combinação farmacêutica caracterizada por compreender:

- um ou mais primeiros ingredientes ativos, em particular, compostos da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e
- um ou mais ingredientes ativos.

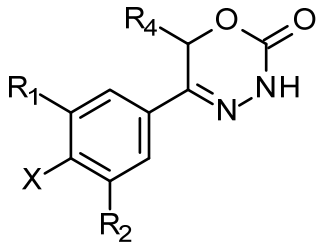
13. Uso de um composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por ser destinado ao preparo de um medicamento para tratamento ou profilaxia de uma doença.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela doença ser uma doença hiperproliferativa.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pela doença hiperproliferativa ser uma doença cancerosa.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pela doença cancerosa ser câncer no cérebro, câncer de mama, câncer cervical, LMA, câncer de pulmão, câncer de pele, carcinoma esofágico, câncer de ovário, câncer de pâncreas e câncer de próstata.

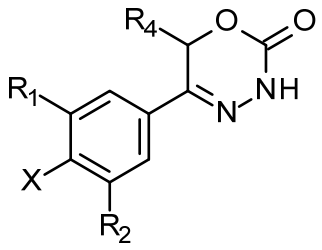
17. Um composto tendo a estrutura da fórmula geral (II):



(II),

caracterizado por R^1, R^2 e R^4 terem o significado conforme definidos para o composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e X é um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo com o pré-requisito de que e se X for um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, então R^1 e R^2 não serão cloro, bromo ou iodo.

18. Uso de um composto da fórmula geral (II) de acordo com a reivindicação 17,



(II),

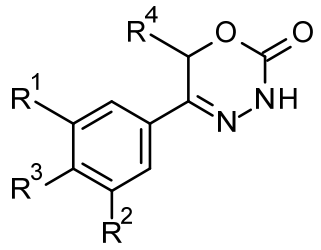
caracterizado por

R^1, R^2 e R^4 terem o significado conforme definido para o composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e X é um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo ou um grupo de saída para

a preparação de um composto da fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

Resumo

DI-HIDRO-OXADIAZINONAS. A presente invenção fornece os compostos de di-hidro-oxidiazinona da fórmula geral (I):



(I),

em que R^1, R^2, R^3 e R^4, são como aqui definidos, métodos para preparar os referidos compostos, compostos intermediários úteis para preparar os referidos compostos, composições e combinações farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e o uso dos referidos compostos para fabricar composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia de doenças, em particular de doenças hiperproliferativas, como agente único ou em combinação com outros ingredientes ativos.