



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

(21) **PI0711463-0 A2**

(22) Data de Depósito: 20/04/2007
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4196
A61P 35/00
C07D 249/08

(54) **Título:** DERIVADOS DE TRIAZOL II

(30) **Prioridade Unionista:** 18/05/2006 DE 10 2006 023 337.9

(73) **Titular(es):** Merck Patent Gesellschaft MIT Beschränkter Haftung

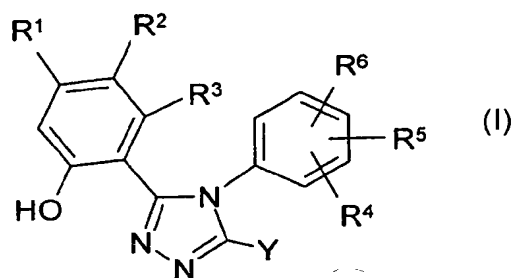
(72) **Inventor(es):** Christian Sirrenberg, Hans-Michael Eggenweiler, Hans-Peter Buchstaller, Michael Wolf

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007003478 de 20/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/134678de 29/11/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE TRIAZOL II. A presente invenção refere-se a novos derivados de triazol da fórmula I em que R¹ - R⁶ e Y têm os significados indicados na reivindicação 1, são inibidores de HSP90, e podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenha um papel.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE TRIAZOL II**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 A invenção foi baseada no objeto de encontrar novos compostos tendo valiosas propriedades, em particular aqueles que podem ser utilizados para a preparação de medicamentos.

A presente invenção refere-se a compostos em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenham um papel, além disso às composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, e ao
10 uso dos compostos para o tratamento de doenças nas quais HSP90 desempenha um papel.

A duplicação correta e conformação de proteínas em células são garantidas por chaperonas moleculares e são críticas para a regulação do equilíbrio entre síntese de proteína e degradação. Chaperonas são importantes para a regulação de muitas funções centrais das células, tais como, por
15 exemplo, apoptose e proliferação celular (Jolly e Morimoto, 2000; Smith e outros, 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (HSPs)

As células de um tecido reagem ao estresse externo, tal como, por exemplo, calor, hipoxia, estresse oxidativo ou substâncias tóxicas, tais
20 como metais pesados ou álcoois, com ativação de várias chaperonas que são conhecidas sob o termo "proteínas de choque térmico" (HSPs).

A ativação de HSPs protege a célula contra o dano iniciado por tais fatores de estresse, acelera a restauração do estado fisiológico e resulta
25 em um estado tolerante ao estresse da célula.

Além disso, este mecanismo protetor originalmente descoberto promovido por HSPs contra estresse externa, também as funções de chaperona importantes foram da mesma forma descritos com o passar do tempo para HSPs individuais sob condições livres de estresse normais. Desse modo, várias HSPs regulam, por exemplo, duplicação correta, localização intra-
30 celular e função ou degradação regulada de várias proteínas biologicamente importantes de células.

HSPs formam uma família de gene com produtos de gene individuais cuja expressão celular, função e localização diferem em células diferentes. A nomeação e classificação dentro da família são realizadas com base no seu peso molecular, por exemplo HSP27, HSP70, e HSP90.

5 Algumas doenças humanas são com base na duplicação de proteína incorreta (vide revisão, por exemplo, Tytell e outros, 2001; Smith e outros, 1998). O desenvolvimento de terapias que se ocupam do mecanismo da duplicação de proteína dependente de chaperona pode, portanto, ser útil em tais casos. Por exemplo, proteínas incorretamente duplicadas resulta na
10 agregação de proteína com progresso neurodegenerativo no caso da mal de Alzheimer, doença do príon ou a síndrome de Huntington. Duplicação de proteína incorreta pode da mesma forma resultar na perda da função tipo selvagem, que pode ter a consequência de função fisiológica e molecular incorretamente regulada.

15 HSPs são da mesma forma grande importância atribuída em doenças de tumor. Há, por exemplo, indicações que a expressão de certas HSPs correlaciona-se com o estágio de progresso de tumores (Martin e outros, 2000; Conroy e outros, 1996; Kawanishi e outros, 1999; Jameel e outros, 1992; Hoang e outros, 2000; Lebeau e outros, 1991).

20 O fato que HSP90 desempenha um papel em várias séries de reação de sinalização oncogênica central na célula e certos produtos naturais tendo atividade de inibição de câncer, HSP90 alvo levou ao conceito que a inibição da função de HSP90 seria sensível no tratamento de doenças de tumor.

25 Um inibidor de HSP90, 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina, está atualmente passando por experiências clínicas.

HSP90

30 HSP90 representa cerca de 1-2% da massa de proteína celular total. Está normalmente na forma de um dímero na célula e está associada com uma multiplicidade de proteínas, assim chamadas co-chaperonas (vide, por exemplo, Pratt, 1997). HSP90 é essencial para a vitalidade das células

(Young e outros, 2001) e desempenha um papel fundamental na resposta ao estresse celular por interação com muitas proteínas cuja duplicação nativa foi modificado por estresse externo, tal como, por exemplo, choque térmico, a fim de restabelecer a duplicação original ou prevenir a agregação das proteínas (Smith e outros, 1998).

Há da mesma forma indicações que HSP90 é de importância como tampão contra os efeitos de mutações, presumivelmente através da correção de duplicação de proteína incorreta causada pela mutação (Rutherford e Lindquist, 1998).

Além disso, HSP90 da mesma forma tem uma importância reguladora. Sob condições fisiológicas, HSP90, junto com seu homólogo no retículo endoplasmático, GRP94, desempenha um papel no equilíbrio celular para garantir a estabilidade da conformação e maturação de várias proteínas fundamentais clientes. Estas podem ser divididas em três grupos: receptores para hormônios esteróides, Ser/Thr ou tirosina cinases (por exemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 e LCK) e uma coleção de várias proteínas, tal como, por exemplo, p53 mutada ou a subunidade catalítica de telomerase hTERT. Cada uma destas proteínas adota um papel fundamental na regulação de processos fisiológicos e bioquímicos das células.

A família de HSP90 preservada em humanos consiste em quatro genes, HSP90 α citosólica, a isoforma de HSP90 β indutível (Hickey e outros, 1989), GRP94 no retículo endoplasmático (Argon e outros, 1999) e HSP75/TRAP1 na matriz mitocondrial (Felts e outros, 2000). É assumido que todos os membros da família têm um modo similar de ação, porém, dependendo de sua localização na célula, ligam-se em proteínas clientes diferentes. Por exemplo, ERBB2 é uma proteína cliente específica de GRP94 (Argon, 1999), enquanto o receptor tipo 1 do fator de necrose de tumor (TNFR1) ou a proteína de retinoblastoma (Rb) foi constatado ser cliente de TRAP1 (Song e outros, 1995; Chen e outros, 1996).

HSP90 está envolvida em várias interações complexas com um grande número de proteínas cliente e proteínas reguladoras (Smith, 2001). Embora detalhes moleculares precisos não tenham ainda sido clarificados,

experiências bioquímicas e investigações com a ajuda de cristalografia de raio X nos recentes anos puderam crescentemente decifrar detalhes das função de chaperona de HSP90 (Prodromou e outros, 1997; Stebbins e outros, 1997). Conseqüentemente, HSP90 é uma chaperona molecular dependente de ATP (Prodromou e outros, 1997), com dimerização que é importante para hidrólise de ATP. A ligação de ATP resulta na formação de uma estrutura de dímero toroidal em que os dois domínios N-terminais entram em contato íntimo um com outro e age como uma mudança na conformação (Prodromou e Pearl, 2000).

10 Inibidores de HSP90 conhecidos

A primeira classe de inibidores de HSP90 a ser descobertos foi ansamicinas de benzoquinona com os compostos herbimicina A e geldanamicina. Originalmente, a reversão do fenótipo maligno em fibroblastos que tinham sido induzidos por transformação com o oncogene v-Src foi detectada com eles (Uehara e outros, 1985).

Posteriormente, uma atividade antitumoral forte foi demonstrada *in vitro* (Schulte e outros, 1998) e *in vivo* em modelos de animais (Supko e outros, 1995).

Precipitação imune e investigações em matrizes de afinidade mostraram em seguida que o mecanismo principal de ação de geldanamicina envolve ligar-se a HSP90 (Whitesell e outros, 1994; Schulte e Neckers, 1998). Além disso, estudos cristalográficos de raios X mostraram que geldanamicina compete para o sítio de ligação de ATP e inibe a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 (Prodromou e outros, 1997; Panaretou e outros, 1998). Isto previne a formação do complexo de HSP90 multimérico, com sua propriedade de funcionamento como chaperona para proteínas clientes. Como uma consequência, proteínas clientes são degradadas por meio da série de reação de ubiquitina-proteassoma.

O derivado de geldanamicina 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG) mostrou uma propriedade inalterada na inibição de HSP90, a degradação de proteínas clientes e atividade antitumoral em culturas celulares e em modelos de tumor de xenoenxerto (Schulte e outros, 1998; Kel-

land e outros, 1999), porém tiveram citotoxicidade de fígado significativamente mais baixa do que geldanamicina (Page e outros, 1997). 17AAG está atualmente passando por experiências clínicas de fase I/II.

5 Radicicol, um antibiótico macrocíclico, também exibiu revisão do fenótipo maligno induzido por v-Src e v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon e outros, 1992; Zhao e outros, 1995). Radicicol degrada um número grande de proteínas de sinal como consequência da inibição de HSP90 (Schulte e outros, 1998). Estudos cristalográficos de raios X também mostraram que radicicol também liga-se ao domínio N-terminal de HSP90 e inibe a atividade de
10 ATPase intrínseca (Roe e outros, 1998).

Antibióticos do tipo cumarina, como são conhecidos, liga-se ao sítio de ligação de ATP de DNA girase de homólogo de HSP90 em bactérias. A cumarina, Novobiocina, liga-se à extremidade de terminal carbóxi de HSP90, isto é, a um sítio diferente em HSP90 que as benzoquinona-
15 ansamicinas e radicicol, que liga-se à extremidade N-terminal de HSP90 (Marcu e outros, 2000b).

A inibição de HSP90 por novobiocina resulta na degradação de um grande número de proteínas de sinal dependentes de HSP90 (Marcu e outros, 2000a).

20 A degradação de proteínas de sinal, por exemplo ERBB2, foi demonstrada utilizando PU3, um inibidor de HSP90 derivado das purinas. PU3 causa a interrupção do ciclo celular e diferenciação em linhagens celulares de câncer de mama (Chiosis e outros, 2001).

HSP90 como alvo terapêutico

25 Devido à participação de HSP90 na regulação de um grande número de séries de reações de sinalização que têm importância crucial no fenótipo de um tumor, e a descoberta que certos produtos naturais mostram seu efeito biológico através da inibição da atividade de HSP90, HSP90 está sendo testada atualmente como um novo alvo para o desenvolvimento de
30 um tumor agente terapêutico de tumor (Neckers e outros, 1999).

O mecanismo principal de ação de geldanamicina, 17AAG, e radicicol inclui a inibição da ligação de ATP ao sítio de ligação de ATP na

extremidade N-terminal da proteína e na inibição resultante da atividade de ATPase intrínseca de HSP90 (vide, por exemplo, Prodromou e outros, 1997; Stebbins e outros, 1997; Panaretou e outros, 1998). Inibição da atividade de ATPase de HSP90 previne o recrutamento de co-chaperonas e favorece a
5 formação de um heterocomplexo de HSP90, que faz as proteínas clientes sofrerem degradação pela série de reação de ubiquitina-proteassoma (vide, por exemplo, Neckers e outros, 1999; Kelland e outros, 1999). O tratamento de células de tumor com inibidores de HSP90 resulta na degradação seletiva de proteínas importantes tendo importância fundamental para processos tal
10 como proliferação celular, regulação do ciclo celular e apoptose. Estes processos são freqüentemente desregulados em tumores (vide, por exemplo, Hostein e outros, 2001).

Uma razão atrativa para o desenvolvimento de um inibidor de HSP90 é que uma ação terapêutica de tumor forte pode ser alcançada por
15 degradação simultânea de uma pluralidade de proteínas que estão associadas com o fenótipo transformado.

Em detalhes, a presente invenção refere-se a compostos que inibem, regulam e/ou modulam HSP90, às composições que compreendem este compostos, e métodos para o uso dos mesmos para o tratamento de
20 doenças induzidas por HSP90, tais como doenças de tumor, doenças virais, tais como, por exemplo, hepatite B (Waxman, 2002); supressão imune em transplantes (Bijlmakers, 2000 e Yorgin, 2000); doenças induzidas por inflamação (Bucci, 2000), tais como artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes tipo I, lúpus eritematoso, psoríase e doença intestinal inflamatória;
25 fibrose cística (Fuller, 2000); doenças associadas com angiogênese (Hur, 2002 e Kurebayashi, 2001), tal como, por exemplo, retinopatia diabética, hemangiomas, endometriose e angiogênese de tumor; doenças infecciosas; doenças auto-imunes; isquemia; promoção da regeneração do nervo (Rosen e outros, WO 02/09696; Degranco e outros, WO 99/51223; Gold,
30 US 6.210.974 B1); doenças fibrogenéticas, tal como, por exemplo, dermatosclerose, polimiosite, lúpus sistêmico, cirrose do fígado, formação de quelóide, nefrite intersticial e fibrose pulmonar (Strehlow, WO 02/02123).

A invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção para a proteção de células normais contra toxicidade causada por quimioterapia, e ao uso em doenças onde a duplicação de proteína incorreta ou agregação é um fator causal principal, tal como, por exemplo, encefalopatia espongiiforme, doença de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington ou Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt e outros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer e outros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001). WO 01/72779 descreve compostos de purina e o uso dos mesmos para o tratamento de doenças induzidas por GRP94 (homólogo ou parólogo de HSP90), tais como doenças de tumor onde o tecido canceroso inclui uma sarcoma ou carcinoma selecionado a partir do grupo que consiste em fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer prostático, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, siringocarcinoma, carcinoma de célula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma da medula espinhal, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma de ducto de biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de pequena célula, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada.

A. Kamal e outros, em Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 Nº 6 Junho de 2004, descreve aplicações terapêuticas e diagnósticas de ativação de HSP90, inter alia para o tratamento de doenças do sistema nervoso central e de doenças cardiovasculares.

A identificação de compostos pequenos que especificamente inibem, regulam e/ou modulam HSP90 é, portanto, desejável e um objetivo da presente invenção.

5 Foi constatado que os compostos da fórmula I e sais dos mesmos têm muitas propriedades farmacológicas valiosas enquanto sendo bem tolerados. Em particular, eles exibem propriedades inibidoras de HSP90.

A presente invenção refere-se, portanto, a compostos da fórmula I como medicamentos e/ou ingredientes ativos de medicamento no tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e ao uso de compostos da fórmula I para a preparação de um farmacêutico para o tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e também a um processo para o tratamento das referidas doenças que compreendem a administração de um ou mais compostos da fórmula I a um paciente em necessidade de uma tal administração.

15 O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo, uma espécie primata, particularmente humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e hamsters; coelhos; cavalos, vacas, cachorros, gatos, etc. Modelos animais são de interesse para investigações experimentais, onde eles fornecem um modelo para o tratamento de uma doença humana.

20 TÉCNICA ANTERIOR

WO 2005/00300 A1 descreve outros derivados de triazol como inibidores de HSP90.

WO 00/53169 descreve inibição de HSP90 com cumarina ou um derivado de cumarina.

25 WO 03/041643 A2 descreve derivados de zearalanol de inibição de HSP90. Derivados de pirazol de inibição de HSP90 que são substituídos por um radical aromático na posição 3 ou 5 em WO 2004/050087 A1 e WO 2004/056782 A1.

WO 03/055860 A1 descreve 3,4-diarilpirazóis como inibidores de HSP90.

Derivados de purina tendo propriedades de inibição de HSP90 são descritos em WO 02/36075 A2.

WO 01/72779 descreve compostos de purina e o uso dos mesmos para o tratamento de doenças induzidas por GRP94 (homólogo ou paralogó de HSP90), tais como doenças de tumor, onde o tecido canceroso inclui uma sarcoma ou carcinoma selecionado a partir do grupo que consiste

5 em fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer prostático, carcinoma de célula

10 escamosa, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, siringocarcinoma, carcinoma de célula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma da medula espinhal, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma de ducto de biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer

15 cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de pequena célula, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependinoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada.

WO 01/72779 além disso descreve o uso dos compostos mencionados aqui para o tratamento de doenças virais onde o patógeno viral é selecionado a partir do grupo que consiste em hepatite tipo A, hepatite tipo B, hepatite tipo C, gripe, varicela, adenovírus, herpes simples tipo I (HSV-I),

25 herpes simples tipo II (HSV-II), peste de gado, rinovírus, ecovírus, rotavírus, vírus sincicial respiratório (RSV), papilomavírus, papovavírus, citomegalovírus, equinovírus, arbovírus, hantavírus, vírus de Coxsackie, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus da pólio, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-1) e vírus da imunodeficiência humana tipo II

30 (HIV-II).

WO 01/72779 além disso descreve o uso dos compostos mencionados aqui para modulação de GRP94 onde a atividade de GRP94 bioló-

gica modulada causa uma reação imune em um indivíduo, transporte de proteína a partir do retículo endoplasmático, recuperação de estresse hipóxico/anóxico, recuperação de desnutrição, recuperação de estresse por calor, ou combinações dos mesmos, e/ou onde o distúrbio é um tipo de câncer, uma doença infecciosa, um distúrbio associado com transporte de proteína rompida do retículo endoplasmático, um distúrbio associado com isquemia/reperfusão, ou combinações dos mesmos, onde o distúrbio associado com isquemia/reperfusão é uma consequência de ataque cardíaco, assistolia e arritmia ventricular atrasada, operação do coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma na cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epilético, uma convulsão epilética, ansiedade, esquizofrenia, um distúrbio neurodegenerativo, uma mal de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal.

Finalmente, WO 01/72779 descreve o uso de uma quantidade eficaz de um modulador de proteína GRP94 para a preparação de um medicamento para mudar uma reação celular subsequente a um estado isquêmico em um sítio de tecido em um indivíduo, por tratamento das células no sítio do tecido com o modulador de proteína GRP94 para que a atividade de GRP94 em células seja aumentada a uma tal extensão que uma reação celular subsequente a um estado isquêmico é mudada, onde a condição isquêmica subsequente é preferivelmente a consequência de ataque cardíaco, assistolia e arritmia ventricular atrasada, operação de coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma de cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epilético, uma convulsão epilética, ansiedade, esquizofrenia, um distúrbio neurodegenerativo, mal de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal, ou onde o sítio de tecido é o tecido doador para um transplante.

As especificações mencionadas abaixo descrevem combinações do inibidor de HSP90 geldanamicina com outros ingredientes ativos de medicamento:

WO 2004/108080 A2, WO 2005/002506 A2, WO 2005/000211 A2, WO 2005/000212 A2, WO 2005/000213 A2, WO 2005/000214 A2, WO 2005/000314 A1.

Outra literatura:

Argon Y e Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperona with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, págs. 495-505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, Vol. 11(5), págs. 1585-1595.

Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit. J. Pharmacol., Vol 131(1), págs. 13-16.

Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", Analytical Biochem., Vol 317, págs. 40-46.

Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ e Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperonas interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", Mol. Cell. Biol., Vol. 16, págs. 4691-4699.

Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L e Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", Chem. Biol., Vol. 8, págs. 289-299.

Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huez H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase".

Bioorganic Med. Chem., Vol 10, págs. 3555-3564.

Conroy SE e Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", Brit. J. Cancer, Vol. 74, págs. 717-721.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000

- 5 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", J. Biol. Chem., Vol. 5, págs. 3305-3312.

Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilises delta F508 CF-

- 10 TR in the rabbit reticulocyte lysate", J. Biol. Chem., Vol. 275(48), págs. 37462-37468.

Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D e Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol., Vol. 9, págs. 2615-2626.

- 15 Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C e Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol., Vol. 156, págs. 857-864.

Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P e Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, págs. 4003-4009.

- 25 Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", Mol. Pharmacol., Vol 62(5), págs. 975-982.

Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC e Luqmani YA. 1992 "Clinical

- 30 Jolly C e Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, págs. 1564-1572.

Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A e Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, págs. 1649-1657.

- 5 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, e Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetato-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, págs. 2581 - 2586.

- 10 Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG e Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, págs. 1940-1949.

- 15 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.

- 20 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S e Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, págs. 538-539.

- 25 Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the H-BL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the E-JE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, págs. 1125-1132.

Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognised ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperona", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, págs. 37181-37186.

- 30 Marcu MG, Schulte TW e Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, págs. 242-248.

Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB e Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, págs. 2232-2238.

- 5 Neckers L, Schulte TW e Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, págs. 361-373.

Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A e Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, págs. 308.

10 Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW e Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, págs. 4829-4836.

15 Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, págs. 297-326.

Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW e Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterisation of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, págs. 65-75.

Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW e Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerisation of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, págs. 4383-4392.

25 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW e Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, págs. 260-266.

30 Rutherford SL e Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, págs. 336-342.

Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S,

Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM e Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperonas", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, págs. 1435-1448.

- 5 Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D e Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperonas*, Vol. 3, págs. 100-108.

- 10 Schulte TW e Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, págs. 273-279.

- 15 Smith DF. 2001 "Chaperonas in signal transduction", in: *Molecular chaperonas in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), págs. 165-178.

 Smith DF, Whitesell L e Katsanis E. 1998 "Molecular chaperonas: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, págs. 493-513.

- 20 Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D e Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor-receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, págs. 3574-3581.

- 25 Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU e Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperona by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, págs. 239-250.

 Supko JG, Hickman RL, Grever MR e Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, págs. 305-315.

- 30 Tytell M e Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, págs. 267-287.

 Uehara U, Hori M, Takeuchi T e Umezawa H. 1986 "Phenotypic

change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, págs. 21 98-2206.

Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 91, págs. 8324-8328.

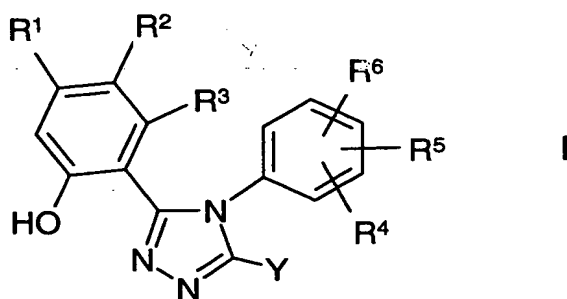
Yorgin e outros, 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), págs. 2915-2923.

Young JC, Moarefi I e Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialised but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, págs. 267-273.

Zhao JF, Nakano H e Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, págs. 161-173.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a compostos da fórmula I



em que

R¹ denota OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenzilóxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ ou CH₃,

R² denota CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr] ou SO₂NA[(CH₂)_oHet'],

R³ denota H, Hal, CN, NO₂, A, Alq, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr,

- CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHA_r, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂NAHet', SO₂NA-benzila, SO₂N(Ar)₂ ou SO₂N(Het')₂,
- 5 R⁴, R⁵, R⁶ cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, NO₂, A, Alq, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHA_r, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH₂, NACOA', NHCO(CH₂)_nAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂N(Ar)₂ ou SO₂N(Het')₂,
- 10 15
- R⁴ e R⁵ juntos da mesma forma denotam OCH₂O, OCH₂CH₂O, -CH=CH-CH=CH-, NH-CH=CH ou CH=CH-NH,
- Y denota OH ou SH,
- 20 A, A' cada qual, independentemente um do outro, denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ e/ou por grupos -CH=CH- e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl, Br e/ou R⁷,
- 25 Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,
- A e A' juntos da mesma forma denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em que um grupo CH₂ pode ser substituído por O, S, SO, SO₂, N, NH, NR⁸, NCOR⁸ ou NCOOR⁸,
- Alq denota alquenila tendo 2-6 átomos de C,
- 30 R⁷ denota CN, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ ou OR⁹,
- R⁸ denota cicloalquila tendo 3-7 átomos de C,

cicloalquilalquilenos tendo 4-10 átomos de C,

Alq ou

alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituído por F e/ou Cl,

5

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-3 grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH, NMe ou NEt e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

10

R^9 e R^{10} juntos da mesma forma denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em que um grupo CH_2 pode ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 , NCOR^8 ou NCOOR^8 ,

Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada das quais é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , I, CN, fenila, Het', OXHet', OA, OXR^7 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ e/ou $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$,

15

Ar' denota fenila, naftila ou bifenila, cada das quais é mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , XR^4 , I, CN, Ar, Het, OA, OXR^7 , OXR^4 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^4$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ e/ou $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$,

20

Het denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser insaturados ou mono, di ou trissubstituídos por Hal, A, XR^7 , Y, CN, Ar, OA, OXR^7 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{11}$, $=\text{NR}^{11}\text{R}^7$ e/ou $=\text{O}$ (oxigênio de carbonila),

25

30

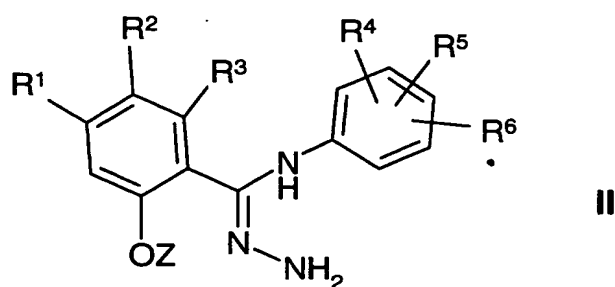
Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser in-

- saturado ou mono, di ou trissubstituído por Hal, A, XR^7 , XR^4 , I, CN, Ar, Het, OA, OXR^7 , OXR^4 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^4$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{11}$, $=\text{NR}^{11}\text{R}^7$ e/ou $=\text{O}$ (oxigênio de carbonila),
- 5 e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por $-\text{O}^-$,
- Het'' denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S,
- Het''' denota um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S,
- 10 X denota alquilenos não ramificados ou ramificados tendo 1 - 10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 e/ou por grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou além disso 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl, Br e/ou R^7 ,
- 15 R^{11} denota H ou A,
- Hal denota F, Cl, Br ou I,
- m denota 0, 1 ou 2,
- n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,
- 20 o denota 1, 2 ou 3,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

25 A invenção refere-se aos compostos da fórmula I e sais dos mesmos e a um processo para a preparação de compostos da fórmula I e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos, sais, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos, caracterizados pelo fato de que

a) um composto da fórmula II



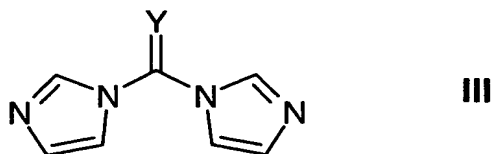
em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1, onde grupos NH_2 e/ou OH estão na forma protegida, e

Z denota um grupo protetor hidroxila,

5 é reagido com

um composto da fórmula III



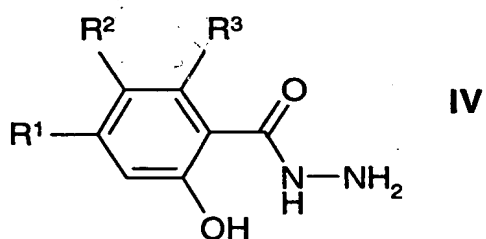
em que Y denota O ou S,

e subseqüentemente os grupos protetores são removidos,

ou

10

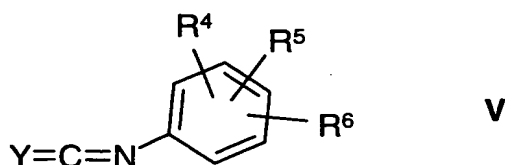
b) um composto da fórmula IV



em que R^1 , R^2 e R^3 têm os significados indicados na reivindicação 1,

é reagido com

um composto da fórmula V



em que R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1 e I de-

nota O ou S,

para produzir derivados de tiossemicarbazida, e o último é subsequentemente ciclizado,

5 e/ou pelo fato de que um ou mais radical(ais) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 em um composto da fórmula I e/são convertido(s) em um ou mais radical(ais) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6

por exemplo,

i) reduzindo-se um grupo nitro a um grupo amino,

ii) hidrolisando-se um grupo éster para um grupo carboxila,

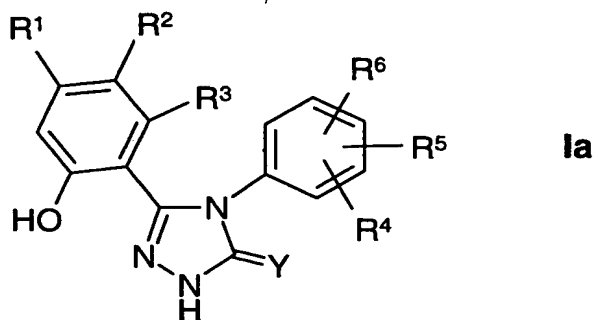
10 iii) convertendo-se um grupo amino em uma amina alquilada por aminação redutiva,

iv) convertendo-se um cloreto ácido em uma amida,

e/ou uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de seus sais.

15 A invenção da mesma forma refere-se aos hidratos e solvatos dos mesmos compostos. Solvatos dos compostos são empregados para significar aduções de moléculas solventes inertes sobre os compostos que formam-se devido à força atrativa mútua. Solvatos são, por exemplo, mono ou diidratos ou alcoolatos.

20 Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção podem da mesma forma existir na forma tautomérica da fórmula Ia



Derivados farmacologicamente utilizáveis são empregados para significar, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e da mesma forma denominados compostos de pró-fármaco.

25 Derivados de pró-fármaco são empregados para significar compostos da fórmula I que foram modificados com, por exemplo, grupos alquila

ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados no organismo para produzir os compostos eficazes de acordo com a invenção.

Estes da mesma forma incluem derivados de polímero biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61 - 67 (1995).

A expressão "quantidade eficaz" significa a quantidade de um medicamento ou ingrediente ativo farmacêutico que causa uma resposta biológica ou médica que é buscado ou desejada, por exemplo, por um investigador ou médico em um tecido, sistema, animal ou humano.

Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que, comparada com um indivíduo correspondente que não recebeu esta quantidade, tem a seguinte consequência: tratamento de cicatrização melhorado, cicatrização, prevenção ou eliminação de uma doença, um quadro de doença, um estado de doença, uma reclamação, um distúrbio ou de efeitos colaterais ou da mesma forma a redução no progresso de uma doença, uma reclamação ou um distúrbio.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" da mesma forma abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

A invenção da mesma forma refere-se a misturas dos compostos da fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo misturas de dois diastereômeros, por exemplo na relação 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

Estas são particularmente preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos.

Para todos os radicais que ocorrem mais de uma vez, seus significados são independentes um do outro.

Acima e abaixo, os radicais e parâmetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados para a fórmula I, a menos que expressamente indicados de outra maneira.

A ou A' preferivelmente denota alquila, é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A ou A' parti-

cularmente preferivelmente denota metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, além disso também pentila, 1, 2 ou 3 metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1, 2, 3 ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila.

A ou A' muito particularmente preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluorometila, pentafluoroetila ou 1,1,1-trifluoroetila, além disso também fluorometila, difluorometila ou bromometila.

A ou A' da mesma forma denota cicloalquila. Cicloalquila preferivelmente denota ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila.

A ou A' da mesma forma denota Alq. Alq denota alquenila tendo 2-6 átomos de C, tal como, por exemplo, vinila ou propenila.

Cicloalquilalquileno denota, por exemplo, cicloexilmetila, cicloexiletila, ciclopentilmetila ou ciclopentiletila.

Ac denota acetila, Bzl denota benzila, Ms denota $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

R^1 preferivelmente denota OH, OCH_3 ou SH, particularmente preferivelmente OH ou OCH_3 , além disso também OCF_3 , OCHF_2 .

R^2 preferivelmente denota $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}]$, $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$, $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}']$ ou $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$,

onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C.

R^2 particularmente preferivelmente denota $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}'$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$.

R^3 particularmente preferivelmente denota H.

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ preferivelmente cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$;

R^4 e R^5 preferivelmente denota H.

R^6 preferivelmente denota H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$.

R^7 preferivelmente denota CN; COOR^9 , tal como, por exemplo,

COOH ou COOCH₃; CONR⁹R¹⁰, tal como, por exemplo, CONH₂; NR⁹R¹⁰, tal como, por exemplo, amino, metilamino ou dimetilamino; NHCOR⁹, NHCOOR⁹ ou OR⁹, tal como, por exemplo, hidroxila ou metóxi.

- 5 R⁸ preferivelmente denota ciclopentila, ciclohexila, metila, etila, propila ou butila.
- R⁹, R¹⁰ preferivelmente cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1 - 5 átomos de H pode ser substituído por F e/ou Cl.
- 10 X preferivelmente denota alquilenos tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1 - 5 átomos de H por F e/ou Cl; muito particularmente preferivelmente alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C.
- Ar denota, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-di-
20 etilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-ureidofenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-carboximetilfenila, o-, m- ou p-carboximetoxifenila, também preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-,
25 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-
- 30

- 5 clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetil-amino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimeto-
 10 xifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-diflúor-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxi-
 10 fenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-cloro-
 10 fenila.
- 15 Ar preferivelmente denota, por exemplo, fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR⁷, fenila, OA, OXR⁷ e/ou CONR⁹R¹⁰.
- 15 Ar' denota, por exemplo, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-
 20 butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-
 25 etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metil-sulfonil)fenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-ureidofenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-carboximetilfenila, o-, m- ou p-carboximetoxifenila, também
 30 preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-

cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-diflúor-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

5

10 Ar' preferivelmente denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ e/ou CONR⁹R¹⁰.

Independente de outras substituições, Het denota, por exemplo,

15

2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além disso preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila.

20

25

Os radicais heterocíclicos podem ser parcialmente ou comple-

30

Het pode desse modo denotar, por exemplo, 2,3-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-diidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-

dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-diidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-diidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-diidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou da mesma forma 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso preferivelmente 2,3-diidrobenzofuranila ou 2,3-diidro-2-oxofuranila.

Independente de outras substituições, Het' denota, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além disso preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila.

Os radicais heterocíclicos podem ser parcialmente ou completamente hidrogenados.

Het' pode desse modo denotar, por exemplo, 2,3-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-diidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-diidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-diidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-diidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou da mesma forma 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso preferivelmente 2,3-diidrobenzofuranila ou 2,3-diidro-2-oxofuranila.

Het' preferivelmente denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que pode ser insaturado ou mono, di ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O-.

Het' particularmente preferivelmente denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada das quais é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA.

Het'' preferivelmente denota piridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila ou pirimidinila.

Het''' preferivelmente denota pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidrotiofurana ou piperazinila.

Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais centros quirais e portanto ocorrem em várias formas estereoisoméricas. A fórmula I abrange todas estas formas.

Conseqüentemente, a invenção refere-se, em particular, aos compostos da fórmula I em que pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos preferidos dos compostos podem ser expressos pelas seguintes subfórmulas Ia a Ij, que adaptam-se à fórmula I e em que os radicais não designados em maiores detalhes têm o significado indicado para a fórmula I, porém em que

em Ia R^1 denota OH ou OCH_3 ;

em Ib R^3 denota H;

em Ic R^2 denota $CONA[(CH_2)_oAr]$, $CONA[(CH_2)_oHet']$, $SO_2NA[(CH_2)_oAr]$ ou $SO_2NA[(CH_2)_oHet']$,

onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

em Id R^2 denota $CON(CH_3)CH_2Ar$, $CON(CH_3)CH_2Het'$, $SO_2N(CH_3)CH_2Ar'$ ou $SO_2N(CH_3)CH_2Het'$;

em Ie R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$;

em If R^4 , R^5 denota H, R^6 denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$;

em Ig X denota alquilenos tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl;

em Ih X denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

em Ii Ar denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, Het'', $OXHet'''$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$;

em Ij Ar' denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubsti-

- tuída por Hal, A, XR^7 , OA, OXR^7 e/ou $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$;
 em Ik R^7 denota CN, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 ;
 em II Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que pode ser insaturado ou mono, di ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por $-\text{O}^-$;
 5
 em Im Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada das quais é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA;
 10
 em In A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH e/ou por grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br, Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C;
 15
 em Io R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituído por F
 20
 e/ou Cl;
 em Ip A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br;
 25
 em Iq R^1 denota OH ou OCH_3 ,
 R^2 denota $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}]$, $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$, $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}]$ ou $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$,
 onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
 30 R^3 denota H,
 R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou

		(CH ₂) _o NAA',
	X	denota alquilenos tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH ₂ podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F, e/ou Cl,
5	Ar	denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR ⁷ , fenila, Het'', OXHet''', OA, OXR ⁷ e/ou CONR ⁹ R ¹⁰ , Ar' denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR ⁷ , OA, OXR ⁷ e/ou CONR ⁹ R ¹⁰ ,
10	R ⁷	denota CN, CONR ⁹ R ¹⁰ , NR ⁹ R ¹⁰ ou OR ⁹ ,
	Het'	denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que pode ser insaturado ou mono, di ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O ⁻ ,
15	A	denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH ₂ podem ser substituídos por O, S, SO, SO ₂ , NH e/ou por grupos -CH=CH- e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br, Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,
20	R ⁹ , R ¹⁰	cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H pode ser substituído por F e/ou Cl;
	em Ir	R ¹ denota OH ou OCH ₃ ,
	R ²	denota CON(CH ₃)CH ₂ Ar, CON(CH ₃)CH ₂ Het', SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ar' ou SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ Het',
25	R ³	denota H,
	R ⁴ , R ⁵	denota H,
	R ⁶	denota H, Hal, CN, A, O(CH ₂) _o Het', O(CH ₂) _o CN, (CH ₂) _o NH ₂ , (CH ₂) _o NHA ou (CH ₂) _o NAA',
30	X	denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
	Ar	denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR ⁷ , fenila, Het'', OXHet''', OA, OXR ⁷ e/ou

CONR⁹R¹⁰,

Ar' denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ e/ou CONR⁹R¹⁰,

R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ ou OR⁹,

5 Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada das quais é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA,

10 A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br,

ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,

15 R⁹, R¹⁰ cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl;

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos, sais, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

20 Os compostos de acordo com a invenção e da mesma forma os materiais de partida para sua preparação são, além disso, preparados por métodos conhecidos de por si, como descrito na literatura (por exemplo, nos trabalhos padrões, tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), por

25 ser precisos sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para as referidas reações. Uso pode da mesma forma ser feito aqui de variantes conhecidas de por si que não são mencionadas aqui em maiores detalhes.

30 Se desejado, os materiais de partida podem da mesma forma ser formados *in situ* não os isolando a partir da mistura reacional, porém ao invés de imediatamente convertê-los nos compostos de acordo com a inven-

ção.

Os compostos de partida são geralmente conhecidos. Se eles são novos, entretanto, eles podem ser preparados por métodos conhecidos de por si.

5 Compostos da fórmula I podem ser obtidos preferivelmente reagindo-se um composto da fórmula II com um composto da fórmula III.

Os compostos da fórmula II e III são geralmente conhecidos. Se eles são desconhecidos, eles podem ser preparados por métodos conhecidos de por si.

10 A reação é realizada por métodos que são conhecidos pela pessoa versado na técnica.

A reação é realizada em um solvente inerte adequado.

Exemplos de solventes inertes adequados são hidrocarboneto, tal como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorados, tal como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; álcoois, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tal como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano (THF) ou dioxano; glicol éteres, tal como monometila ou monoetil éter de etileno glicol, dimetil éter de etileno glicol (diglima); cetonas, tal como acetona ou butanona; amidas, tal como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tal como acetonitrila; sulfóxidos, tal como dimetil sulfóxido (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico ou ácido acético; compostos de nitro, tal como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tal como acetato de etila, ou misturas dos referidos solventes.

25

O solvente é particularmente preferivelmente tetraidrofurano.

Dependendo das condições utilizadas, o tempo de reação está entre alguns minutos e 14 dias, a temperatura de reação está entre cerca de -30° e 140°, normalmente entre -10° e 130°, em particular entre cerca de 30° e cerca de 125°.

30

Compostos da fórmula I podem além disso ser obtidos reagindo-se compostos da fórmula IV com compostos da fórmula V para produzir deri-

vados de tiossemicarbazida e subseqüentemente ciclisando o último. Os compostos de partida das fórmulas IV e V são geralmente conhecidos. Se eles não forem conhecidos, eles podem ser preparados por métodos conhecidos por si próprio. A reação dos compostos da fórmula IV com compostos da fórmula V é realizada sob as mesmas condições, relativo ao tempo de reação, temperatura e solventes, como foi descrito para a reação dos compostos da fórmula II com compostos da fórmula III. A ciclização dos derivados de tiossemicarbazida é realizada sob condições básicas. Bases adequadas são preferivelmente hidróxidos de metal de álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalino-terroso, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal de álcali, por exemplo etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina ou dietanolamina.

Os grupos de proteção são removidos por métodos que são conhecidos pela pessoa versada na técnica.

A clivagem de um éter, por exemplo um metil éter, é realizada em um solvente adequado, como indicado acima, preferivelmente por adição de tribrometo de boro.

A reação é particularmente preferivelmente realizada em diclorometano em uma temperatura de reação entre cerca de -30° e 50° , normalmente entre -20° e 20° , em particular entre cerca de -15° e cerca de 0° .

Os compostos da fórmula I podem, além disso, ser obtidos liberando-os a partir de derivados funcionais por solvólise, em particular hidrólise, ou por hidrogenólise.

Materiais de partida preferidos para a solvólise ou hidrogenólise são aqueles que contêm grupos amino e/ou hidroxila protegidos correspondentes em vez de um ou mais grupos amino e/ou hidroxila livres, preferivelmente aqueles que levam um grupo protetor de amino em vez de um átomo de H ligado a um átomo de N, por exemplo aqueles que adaptam-se à fórmula I, porém contêm um grupo NHR' (em que R' denota um grupo protetor de amino, por exemplo BOC ou CBZ) em vez de um grupo de NH_2 .

Preferência é, além disso, dada aos materiais de partida que

levam um grupo protetor de hidroxila em vez do átomo de H de um grupo hidroxila, por exemplo aqueles que adaptam-se à fórmula I, porém contém um grupo R"O-fenila (em que R" denota um grupo protetor de hidroxila) em vez de um grupo hidroxifenila.

- 5 É da mesma forma possível para uma pluralidade de grupos amino e/ou hidroxila protegidos idênticos ou diferentes estar presentes na molécula do material de partida. Se os grupos protetores presentes são diferentes um do outro, eles podem em muitos casos ser clivados seletivamente.

10 O termo "grupo protetor de amino" é conhecido em termos gerais e refere-se a grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo amino contra reações químicas, porém são fáceis de remover depois que a reação química desejada foi realizada em outro lugar na molécula. Típicos de tais grupos são, em particular, grupos acila, arila, aralcoximetila ou aralquila não-substituídos ou substituídos. Uma vez que os grupos prote-

15 tores amino são removidos depois da reação desejada (ou seqüência de reação), seu tipo e tamanho não são, além disso, cruciais; entretanto, preferência é dada àqueles tendo 1-20, em particular 1-8, átomos de carbono. O termo "grupo acila" deve ser entendido no sentido mais amplo com relação ao presente processo. Grupos acila incluem derivados de ácidos sulfônicos

20 ou ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos e, em particular, grupos alcóxicarbonila, arilóxicarbonila e especialmente aralcoxícarbonila. Exemplos de tais grupos acila são alcanóila, tais como acetila, propionila e butirila; aralcanóila, tal como fenilacetila; aroíla, tal como benzoíla e tolila; ariloxialcanoíla, tal como POA; alcóxicarbonila, tal como metoxi-

25 carbonila, etoxícarbonila, 2,2,2-tricloroetoxícarbonila, BOC e 2-iodoetoxícarbonila; aralcoxícarbonila, tal como CBZ (carbobenzóxi), 4-metoxibenzilóxicarbonila e FMOC; e arilsulfonila, tal como Mtr, Pbf ou Pmc. Grupos protetores amino preferidos são BOC e Mtr, além disso CBZ, Fmoc, benzila e acetila.

- 30 O termo "grupo protetor hidroxila" é igualmente conhecido em termos gerais e refere-se a grupos que são adequados para proteger um grupo hidroxila contra reações químicas, porém são fáceis para remover de-

pois que a reação química desejada foi realizada em outro lugar na molécula. Típico de tais grupos são os grupos arila, aralquila ou acila não-substituídos ou substituídos mencionados acima, além disso da mesma forma grupos aquila. A natureza e tamanho dos grupos protetores hidroxila não são cruciais desde que eles sejam removidos novamente depois da reação química desejada ou seqüência de reação; preferência é dada a grupos que têm 1-20, em particular 1-10, átomos de carbono. Exemplos de grupos protetores hidroxila são, entre outros, benzila, p-nitro-benzoíla, p-toluenossulfonila, terc-butila e acetila onde benzila e terc-butila são particularmente preferidos. Grupos COOH são preferivelmente protegidos na forma de seus terc-butil ésteres.

Os compostos da fórmula I são liberados de seus derivados funcionais dependendo do grupo protetor utilizado por exemplo utilizando ácidos fortes, vantajosamente utilizando TFA ou ácido perclórico, porém da mesma forma utilizando outros ácidos inorgânicos fortes, tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácido tricloroacético, ou ácidos sulfônicos, tais como benzeno ou p-toluenossulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, porém nem sempre é necessária. Solventes inertes adequados são preferivelmente orgânicos, por exemplo ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, éteres, tais como tetraidrofurano ou dioxano, amidas, tais como DMF, hidrocarbonetos halogenados, tal como diclorometano, além disso da mesma forma álcoois, tal como metanol, etanol ou isopropanol, e água. Misturas dos solventes anteriormente mencionados são além disso adequadas. TFA é preferivelmente utilizado em excesso sem adição de um outro solvente, e ácido perclórico é preferivelmente utilizado na forma de uma mistura de ácido acético e 70% de ácido perclórico na relação 9:1. As temperaturas de reação para a clivagem estão vantajosamente entre cerca de 0 e cerca de 50°, preferivelmente entre 15 e 30° (temperatura ambiente).

Os grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc e Mtr podem, por exemplo, preferivelmente ser clivados utilizando TFA em diclorometano ou utilizando 3 a 5N de HCl em dioxano a 15-30°, e o grupo FMOC pode ser clivado utilizando

uma solução de aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina ou piperidina em DMF a 15-30°.

Grupos protetores que podem ser removidos hidrogenoliticamente (por exemplo CBZ ou benzila) podem ser clivados, por exemplo, por tratamento com hidrogênio na presença de um catalisador (por exemplo um catalisador de metal nobre, tal como paládio, vantajosamente em um suporte, tal como carbono). Solventes adequados aqui são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, álcoois, tal como metanol ou etanol, ou amidas, tal como DMF. A hidrogenólise é geralmente realizada em temperaturas entre cerca de 0 e 100° e pressões entre cerca de 0,1 a 20 MPa (1 e 200 bar), preferivelmente em 20 - 30° e 0,1 a 1 MPa (1 - 10 bar). Hidrogenólise do grupo CBZ sucede bem, por exemplo, em 5 a 10% de Pd/C em metanol ou utilizando formato de amônio (em vez de hidrogênio) em Pd/C em metanol/DMF a 20-30°.

É, além disso, possível converter um composto da fórmula I em um outro composto da fórmula I convertendo-se um ou mais radical(is) R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ em um ou mais outros radicais R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶, por exemplo reduzindo-se grupos nitro para grupos amino, por exemplo, por hidrogenação em níquel de Raney ou Pd/carbono em um solvente inerte, tal como metanol ou etanol, e/ou convertendo-se um grupo éster em um grupo carboxila e/ou convertendo-se um grupo amino em uma amina alquilada por aminação reductiva e/ou esterificando-se grupos carboxila por reação com álcoois e/ou convertendo-se cloretos de ácido em uma amida de ácido por reação com uma amina.

Além disso, grupos amino livres podem ser acilados de uma maneira convencional utilizando um cloreto de ácido ou anidrido ou alquilados utilizando um haleto de alquila não-substituído ou substituído, vantajosamente em um solvente inerte, tal como diclorometano ou THF, e/ou na presença de uma base, tal como trietilamina ou piridina, em temperaturas entre -60 e +30°.

Sais farmacêuticos e outras formas

Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser

utilizados em sua forma de não sal final. Por outro lado, a presente invenção da mesma forma abrange o uso dos mesmos compostos na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis que podem ser derivados de vários ácidos orgânicos e inorgânicos e bases por procedimentos conhecidos na técnica. Formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção são preparadas a maior parte por métodos convencionais. Se o composto de acordo com a invenção contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado reagindo-se o composto com uma base adequada para produzir o sal de adição de base correspondente.

10 Tais bases são, por exemplo hidróxidos de metal de álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalino-terroso, tal como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal de álcali, por exemplo etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da fórmula I são igualmente incluídos. No caso de certos compostos da fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados tratando-se estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, haletos de hidrogênio, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes dos mesmos, tal como sulfato, nitrato ou fosfato e similares, e alquil e monoarilsulfonatos, tal como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais correspondentes dos mesmos, tal como acetato, trifluoroacetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e similares. Desta maneira, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, diidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato,

25

30

hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidato, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogeno-
 5 fosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, porém isto não representa uma restrição.

Além disso, os sais de base dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), potássio, sódio e zinco, porém
 10 isto não é pretendido representar uma restrição. Dos sais anteriormente mencionados, preferência é dada a amônio; os sais de metal de álcali de sódio e potássio, e os sais de metal alcalino-terroso de cálcio e magnésio. Sais dos compostos de acordo com a invenção que são derivados de bases não tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas
 15 primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, da mesma forma incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas permutadoras de íon, por exemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosami-
 20 na, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glicamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém isto não é
 25 pretendido representar uma restrição.

Compostos da presente invenção que contém grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados utilizando os agentes tais como haletos de (C₁-C₄)alquila, por exemplo, iodeto, brometo e cloreto de metila, etila, isopropila e terc-butila, e; di(C₁-C₄)alquil sulfatos, por exemplo, sulfato
 30 de dimetila, dietila e diamila; haletos de (C₁₀-C₁₈)alquila, por exemplo, iodeto, brometo e cloreto de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila; e haletos de aril(C₁-C₄)alquila, por exemplo cloreto de benzila e brometo de fenetila.

Igualmente, compostos solúveis e, água e óleo de acordo com a invenção podem ser preparados utilizando tais sais.

Os sais farmacêuticos anteriormente mencionados que são preferidos incluem acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gliconato, hemissuccinato, hipurato, cloridrato, bromidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfossalicilato, tartarato, tiomalato, tosilato e trometamina, porém não são pretendidos representar uma restrição.

Sais de adição de ácido de compostos básicos de acordo com a invenção são preparados trazendo-se a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal de uma maneira convencional. A base livre pode ser regenerada trazendo-se a forma de sal em contato com uma base e isolando-se a base livre de uma maneira convencional. As formas de base livre diferem-se em um certo respeito das formas de sal correspondentes destas com respeito a certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais de outra maneira correspondem às formas de base livre respectivas dos mesmos.

Como mencionado, os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção são formados com metais ou aminas, tal como metais de álcali e metais alcalinos-terrosos ou aminas orgânicas. Metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. Aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glicamina e procaína.

Os sais de adição de base de compostos ácidos de acordo com a invenção são preparados trazendo-se a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal de uma maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado trazendo-se a forma de sal em contato com um ácido e isolando-se o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácido livre diferem-se em um certo respeito das formas de sal correspondentes dos mesmos com respeito a certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares; para

o propósito da invenção, entretanto, os sais de outra maneira correspondem às respectivas formas de ácido livre dos mesmos.

Se um composto de acordo com a invenção contiver mais do que um grupo que é capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis deste tipo, a invenção da mesma forma abrange sais múltiplos. Formas de sal múltiplas típicas incluem, por exemplo, bitartarato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, dissódio e tricloridrato, porém estas não são pretendidas representar uma restrição.

Com respeito a isso declarado acima, pode ser visto que a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" na presente conexão é empregado um ingrediente ativo que compreende um composto de acordo com a invenção na forma de um de seus sais, em particular se esta forma de sal dá propriedades farmacocinéticas melhoradas no ingrediente ativo comparado com a forma livre do ingrediente ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo utilizada mais cedo. A forma de sal farmaceuticamente aceitável do ingrediente ativo pode da mesma forma fornecer este ingrediente ativo pela primeira vez uma propriedade farmacocinética desejada que não teve mais cedo e pode ter uma influência positiva nos farmacodinâmicos deste ingrediente ativo com respeito a sua eficácia terapêutica no corpo.

Devido a sua estrutura molecular, compostos de acordo com a invenção podem ser quirais e podem desta maneira ocorrer em várias formas enantioméricas. Eles podem existir, portanto, na forma racêmica ou opticamente ativa.

Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir-se, pode ser desejável utilizar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou ainda os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas pela pessoa versada na técnica ou ainda empregados como tal na síntese.

No caso de aminas racêmicas, diastereômeros são formados a partir da mistura por reação com um agente de resolução opticamente ativos. Exemplos de agentes de resolução adequados são ácidos opticamente ativos,

tal como as formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adequadamente N-protegidos (por exemplo N-benzoilprolina ou N-benzenosulfonilprolina), ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos. Da
5 mesma forma vantajoso é a resolução de enantiômero cromatográfico com a ajuda de um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulose ou outros derivados de carboidratos ou polímeros de metacrilato quiralmente derivatizado em sílica-gel). Eluentes adequados para este propósito são misturas de solventes aquosas ou alcoó-
10 licas, tal como, por exemplo, hexano/ isopropanol/acetonitrila, por exemplo na relação 82:15:3.

A invenção além disso refere-se ao uso dos compostos e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento (composição farmacêutica), em particular por métodos não químicos.
15 Eles podem ser convertidos em uma forma de dosagem adequada aqui juntamente com pelo menos um sólido, líquido e/ou excipiente semi-líquido ou adjuvante, se desejado, em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos.

A invenção além disso refere-se a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.
20

Formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Uma tal unidade pode compreender, por exemplo, 0,1 mg a 3 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particularmente preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição de doença tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por uni-
25
30

dade de dosagem. Formulações de unidade de dosagem preferidas são aquelas que compreendem uma dose diária ou dose em parte, como indicado acima, ou uma fração correspondente dos mesmos de um ingrediente ativo. Além disso, formulações farmacêuticas deste tipo podem ser preparadas utilizando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por meio de qualquer método adequado desejado, por exemplo por métodos orais (incluindo bucal ou sublingual), retais, nasais, tópicos (incluindo bucais, sublinguais ou transdérmicos), vaginais ou parenterais (incluindo subcutâneos, intramusculares, intravenosos ou intradérmicos). Tais formulações podem ser preparadas utilizando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica por, por exemplo, combinar o ingrediente ativo com o excipiente ou adjuvante.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tal como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos de espuma; ou emulsões líquidas de óleo-em-água ou emulsões líquidas de água-em-óleo.

Por exemplo, desse modo, no caso de administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente inerte oral, não tóxico e farmacêuticamente aceitável, tal como, por exemplo, etanol, glicerol, água e similares. Pós são preparados através de fragmentando-se o composto em um tamanho fino adequado e misturando-se isto com um excipiente farmacêutico fragmentado de uma maneira similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal como, por exemplo, amido ou manitol. Um flavorizante, conservante, dispersante e tintura pode igualmente estar presente.

Cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura em pó como descrito acima e carregando cascas de gelatina moldadas com isso. Deslizantes e lubrificantes, tal como, por exemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno

glicol na forma sólida, podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de carga. Um desintegrante ou solubilizante, tal como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, podem igualmente ser adicionados para melhorar a disponibilidade do medicamento depois que a cápsula foi tomada.

Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes e desintegrantes bem como tinturas podem igualmente ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçantes feitos a partir de milho, borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes utilizados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes incluem, sem estar restringido a isto, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares. Os comprimidos são formulados por exemplo, preparando-se uma mistura em pó, granulando-se ou prensando-se a seco a mistura, adicionando um lubrificante e um desintegrante e prensando-se a mistura total para produzir os comprimidos. Uma mistura em pó é preparada misturando-se o composto fragmentado de uma maneira adequada com um diluente ou uma base, como descrito acima, e opcionalmente com um aglutinante, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinil pirrolidona, um retardante de dissolução, tal como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, bentonita, caulim ou fosfato de dicálcio. A mistura em pó pode ser granulada umectando-se com um aglutinante, tal como, por exemplo, xarope, pasta de amido, acácia mucilagem ou soluções de celulose ou materiais de polímero e prensando-se através de uma peneira. Como uma alternativa para granulação, a mistura em pó pode ser conduzida através de uma máquina de comprimidos, produzindo caroços de forma não uniforme que são quebrados até formar grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico,

um sal de estearato, talco ou óleo mineral para prevenir aderência aos moldes de fundição de comprimido. A mistura lubrificada é, em seguida, prensada para produzir comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem da mesma forma ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e em seguida prensados diretamente para produzir comprimidos sem realizar a etapas de prensagem a seco ou granulação diretamente. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada de selagem de goma-laca, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera pode estar presente. Tinturas podem ser adicionadas a estes revestimentos para ser capazes de diferenciar-se entre unidades de dosagem diferentes.

Líquidos orais, tal como, por exemplo, solução, xaropes e elixires, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem de forma que uma determinada quantidade compreende uma quantidade pré-especificada dos compostos. Xaropes podem ser preparados dissolvendo-se o composto em uma solução aquosa com um flavorizante adequado, enquanto elixires são preparados utilizando um veículo alcoólico não tóxico. Suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não tóxico. Solubilizadores e emulsificadores, tal como, por exemplo, álcoois de isostearyl etoxilados e éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tais como, por exemplo, óleo de hortelã ou adoçantes naturais ou sacarina, ou outros adoçantes artificiais e similares, podem igualmente ser adicionados.

As formulações de unidade de dosagem para administração oral podem, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas. A formulação pode da mesma forma ser preparada de uma tal maneira que a liberação é estendida ou retardada, tal como, por exemplo, por revestindo-se ou embebedo-se material particulado em polímeros, cera e similares.

Os compostos de acordo com a invenção e sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos podem da mesma forma ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tal como, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares

grandes e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados a partir de vários fosfolipídios, tal como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos de acordo com a invenção e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos podem da mesma forma ser liberados utilizando anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos podem da mesma forma ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de medicamento alvo. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxipropilmetacrilamido fenol, poliidroxietilaspartamido-fenol ou polilisina de óxido de polietileno, substituídos por radicais de palmitoila. Os compostos podem, portanto, ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para obter liberação controlada de um medicamento, por exemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido poliidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidroxipiranos, policianoacriatos e copolímeros de bloco anfipáticos ou reticulados de hidrogéis.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser administradas como emplastos independentes para contato estendido, íntimo com a epiderme do recipiente. Desse modo, por exemplo o ingrediente ativo pode ser liberado a partir do emplastro por iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Compostos farmacêuticos adaptados para administração tópica podem ser formulados como ungüentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, *sprays*, aerossóis ou óleos.

Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como ungüentos tópicos ou cremes. No caso de formulação para produzir um ungüento, o ingrediente ativo pode ser empregado com uma base de creme parafínico ou miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para produzir um creme com uma base de creme de óleo-em-água ou uma base de água-em-óleo.

Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao olho incluem colírios, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

5 Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica na boca abrangem tabletes, pastilhas e antissépticos bucais.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

10 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que a substância de veículo é um sólido compreendem um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa 20-500 microns, que são administrados da maneira em que rapé é tomado, isto é, por inalação rápida por meio das passagens nasais a partir de um recipiente contendo o pó sustentado próximo ao nariz. Formulações adequadas para administração como *spray* nasal ou gotas para o nariz com um líquido como substância
15 de veículo abrangem soluções de ingrediente ativo em água ou óleo.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração por inalação abrangem pós finamente particulados ou névoas, que podem ser geradas por vários tipos de dispensadores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

20 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de *spray*.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos por meios dos
25 quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do recipiente a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de dose única ou múltiplas doses, por exemplo ampolas seladas e frascos, e armazenadas em estado secado por congelamento (liofilizada), de forma que apenas a adição do líquido de veículo
30 estéril, por exemplo, água para propósitos de injeção, imediatamente antes do

uso é necessário.

Soluções de injeção e suspensões preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

5 É subentendido que, além disso os constituintes particularmente mencionados, as formulações podem da mesma forma compreender outros agentes habituais na técnica com respeito ao tipo particular de formulação; desse modo, por exemplo, formulações que são adequadas para administração oral podem compreender flavorizantes.

10 Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção depende de vários fatores, incluindo, por exemplo, a idade e peso do humano ou animal, da condição de doença precisa que requer tratamento, e sua severidade, da natureza da formulação e do método de administração, e é finalmente determinada pelo doutor do tratamento ou
15 veterinário. Entretanto, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção está geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do recipiente (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Desse modo, a quantidade atual por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg normalmente está entre 70 e
20 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia ou normalmente em uma série de doses em parte (tal como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de forma que a dose diária total seja mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional pode ser determinada como a fração da
25 quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção por si própria. Pode ser assumido que doses de similares são adequadas para o tratamento de outras condições mencionadas acima.

A invenção refere-se além disso a medicamentos que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados
30 farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e pelo menos um outro composto-ingrediente ativo de medicamento.

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente agentes quimioterapêuticos, em particular aqueles que inibem angiogênese e desse modo inibem o crescimento e expansão de células de tumor; preferência é dada aqui aos inibidores de receptor de VEGF, incluindo

5 ribozimas e anti-sentido que são dirigidos a receptores de VEGF, e angiostatina e endostatina.

Exemplos de agentes antineoplásicos que podem ser utilizados em combinação com os compostos de acordo com a invenção geralmente incluem agentes de alquilação, antimetabólitos; epidofilotoxina; uma enzima

10 antineoplásica; um inibidor de topoisomerase; procarbazina; mitoxantrona ou complexos de coordenação de platina.

Agentes antineoplásicos são preferivelmente selecionados a partir das seguintes classes:

antraciclinas, medicamentos de vinca, mitomicinas, bleomicinas,

15 nucleosídeos citotóxicos, epotilonas, discormolidas, pteridinas, diinenos e podofilotoxinas. Preferência particular é dada nas referidas classes à, por exemplo, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracila, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatio-

20 prina, adenosina, pentostatina, eriltroidroxinoniladenina, cladribina, 6-mercaptopurina, gencitabina, citosinarabinosídeo, podofillotoxina ou derivados de podofilotoxina, tal como, por exemplo, etoposídeo, fosfato de etoposídeo ou teniposídeo, melfalana, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel e paclitaxel. Outros agentes antineoplásicos

25 preferidos são selecionados a partir do discormolida, epotilona D, estramustina, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, bleomicina, gencitabina, ifosamida, melfalana, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginase, camptotecina, CPT-11, topotecana, arabinosil itosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piri-

30 dobenzoindol, interferonas e interleucinas.

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente antibióticos. Antibióticos preferidos são selecionados a partir do grupo

dactinomicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente inibidores de enzima. Inibidores de enzima preferidos são selecionados a partir do grupo dos inibidores de desacetilação de histona (por exemplo ácido hidroxâmico de suberoilânilida [SAHA]) e os inibidores de tirosina cinase (por exemplo ZD 1839 [Iressa]).

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente inibidores de exportação nucleares. Inibidores de exportação nucleares previnem o débito de biopolímeros (por exemplo RNA) do núcleo celular. Inibidores de exportação nucleares preferidos são selecionados a partir do grupo calistatina, leptomicina B, ratjadona.

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente inibidores de exportação nucleares. Inibidores de exportação nucleares previnem o débito de biopolímeros (por exemplo RNA) do núcleo celular. Inibidores de exportação nucleares preferidos são selecionados a partir do grupo calistatina, leptomicina B, ratjadona.

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente imunossuppressores. Imunossuppressores preferidos são selecionados a partir do grupo rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

A invenção da mesma forma refere-se a um grupo (kit) consistindo em pacotes separados de

(a) uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações,

e

(b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

O grupo compreende recipientes adequados, tais como caixas, frascos individuais, bolsas ou ampolas. O grupo pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada qual contendo uma quantidade eficaz de um

composto da fórmula I e/ou derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento na forma dissolvida ou liofilizada.

5 USO

Os presentes compostos são adequados como ingredientes ativos farmacêuticos para mamíferos, em particular para humanos, no tratamento de doenças em que HSP90 desempenha um papel.

10 A invenção desse modo refere-se ao uso de compostos de acordo com a invenção, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenha(m) um papel.

15 Preferência é dada aqui para SGK.

Preferência é dada ao uso de compostos de acordo com a invenção e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças de tumor, 20 por exemplo fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovióma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma 25 de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, sirin-gocarcinoma, carcinoma de células sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma da medula óssea, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma do ducto de bÍlis, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionico, tumor de 30 Wilm, câncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de célula não pequena, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, endioma, pinealo-

ma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinaemia de Waldenström e doença da cadeia pesada;

doenças virais, onde o patógeno viral é selecionado a partir do grupo consistindo em hepatite tipo A, hepatite tipo B, hepatite tipo C, gripe, varicela, adenovírus, herpes simples tipo I (HSV-I), herpes simples tipo II (HSV-II), peste de gado, rinovírus, ecovírus, rotavírus, vírus sincicial respiratório (RSV), papilomavírus, papovavírus, citomegalovírus, equinovírus, arbovírus, huntavirus, vírus Cocksackie, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus de pólio, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-I) e vírus da imunodeficiência humana tipo II (HIV-II);

para supressão imune em transplantes; doenças induzidas por inflamação, tais como artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, lúpus eritematoso, psoríase e doença inflamatória intestinal; fibrose cística; doenças associadas com angiogênese, tal como, por exemplo, retinopatia diabética, hemangioma, endometriose, angiogênese de tumor; doenças infecciosas; doenças auto-imunes; isquemia; promoção de regeneração de nervo; doenças fibrogenéticas, tais como, por exemplo, dermatosclerose, polimiosite, lúpus sistêmico, cirrose do fígado, formação de quelóide, nefrite intersticial e fibrose pulmonar;

Os compostos de acordo com a invenção podem inibir, em particular, o crescimento de câncer, células de tumor e metástase de tumor e são, portanto, adequados para terapia de tumor.

A presente invenção além disso abrange o uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos para a preparação de um medicamento para a proteção de células normais contra toxicidade causada por quimioterapia, e para o tratamento de doenças em que dobra de proteína incorreta ou agregação é um fator causal principal, tal como, por exemplo, encefalopatia espongiforme, doença de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington ou de Alzheimer.

A invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos dos

mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças do sistema nervoso central, de doenças cardiovasculares e caquexia.

Em uma outra modalidade, a invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos para a preparação de um medicamento para modulação de HSP90, onde a atividade de HSP90 biológica modulada causa uma reação imune em um indivíduo, transporte de proteína do retículo endoplasmático, recuperação de estresse hipóxico/anóxico, recuperação de desnutrição, recuperação de estresse por calor, ou combinações dos mesmos, e/ou onde o distúrbio é um tipo de câncer, uma doença infecciosa, um distúrbio associado com transporte de proteína rompida do retículo endoplasmático, um distúrbio associado com isquemia/reperfusão, ou combinações dos mesmos, onde o distúrbio associado com isquemia/reperfusão é uma consequência de parada cardíaca, assistolia e arritmia ventricular atrasada, operação do coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma de cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epiléptico, uma convulsão epiléptica, ansiedade, esquizofrenia, uma doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal.

Em uma outra modalidade, a invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento de isquemia como uma consequência de parada cardíaca, assistolia e arritmia ventricular atrasada, operação de coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma de cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epiléptico, uma convulsão epiléptica, ansiedade, esquizofrenia, uma doença neurodegenerativa, mal de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou es-

tresse neonatal.

Método de teste para a medida de inibidores de HSP90

A ligação de geldanamicina ou 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) a HSP90 e inibição competitiva deste pode ser utilizada para determinar a atividade inibidora dos compostos de acordo com a invenção (Carreras e outros 2003, Chiosis e outros 2002).

No caso específico, um teste de ligação de filtro de radioligante é utilizado. O radioligante utilizado aqui é 17-alilaminogeldanamicina rotulada por trítio, [3H]17AAG. Este teste de ligação de filtro permite para uma procura alvejada para inibidores que interferem com o sítio de ligação de ATP.

Material

HSP90 α humana Recombinante ((E. coli expresso, 95% de pureza);

[3H]17AAG (17-alilaminogeldanamicina, [alilamino-2,3-³H. Atividade específica: $1,11 \times 10^{12}$ Bq/mmol (Moravek, MT-1717);

Tampão de filtro de HEPES (50 mM de HEPES, pH 7,0, 5 mM de MgCl₂, BSA 0,01%)

Multi-peneira FB (1 μ m) placa de filtro (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

As placas de filtro de microtítulo de 96 cavidades são irrigadas e revestidas com 0,1% de polietilenimina.

O teste é realizado sob as seguintes condições:

Temperatura de Reação 22°C

Tempo de reação: 30 minutos, agitação a 800 rpm

Volume Teste: 50 μ l

Concentrações finais:

50 mM de HEPES HCl, pH 7,0, 5 mM de MgCl₂, 0,01% (p/v)

BSA

HSP90: 1,5 μ g/ensaio

[3H]17AAG: 0,08 μ M.

Ao término da reação, o sobrenadante na placa de filtro é removido por sucção com a ajuda de uma tubulação a vácuo, (Multiscreen Sepa-

ration System, Millipore), e o filtro é lavado duas vezes.

As placas de filtro são em seguida medidas em uma contadora beta (Microbeta, Wallac) com cintilador (Microscint 20, Packard).

"% de controle" é determinado a partir das "contas por minutos"

5 valores e o valor de IC_{50} de um composto é calculado a partir disso.

Resultados de teste

Tabela I

Inibição de HSP90 por compostos de acordo com a invenção

Composto da fórmula I	IC_{50} *
"A1"	A
"A6"	A
"A6a"	A
"A6b"	A
"A9"	A
"A12"	A
"A15"	A
"A18a"	A
"A24"	A
"A27"	A
"A51"	A
"A57"	A
"A57a"	A
"A57b"	A
"A58"	A
"A58a"	A
"A58b"	A
"A58c"	A
"A59a"	A
"A59b"	A
"A62a"	A
"A62b"	A

Composto da fórmula I	IC ₅₀ *
"A62c"	A
"A116a"	A
"A116b"	A
"A116c"	B
"A116d"	A

* IC₅₀: 10 NM - 1 µM = A

1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C .

Acima e abaixo, todas as temperaturas são indicadas em °C.

- 5 Nos seguintes exemplos, "preparação convencional" significa: se necessário, água é adicionada, o pH é ajustado, se necessário, entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é secada em sulfato de sódio e evaporada, e o produto é purificado por cromatografia em sílica-gel e/ou por cristalização. Valores de R_f em sílica-gel; eluente: acetato de etila/metanol 9:1.
- 10

Condições de LC-MS

- Sistema Hewlett Packard série HP 1100 tendo as seguintes características: fonte de íon: eletrovaporização (modo positivo); varredura: 100-1000 m/e; voltagem de fragmentação: 60 V; temperatura de gás: 300°C, DAD: 220 nm.
- 15

Taxa de fluxo: 2,4 ml/min. O fracionador utilizado reduziu a taxa de fluxo para o MS para 0,75 ml/min depois do DAD.

- Coluna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6
- 20 Solvente: qualidade de LiChrosolv de Merck KGaA
- Solvente A: H₂O (0,01% de TFA)
- Solvente B: ACN (0,008% de TFA)

Gradiente:

- 20% de B → 100% de B: 0 minutos a 2,8 minutos
- 100% de B: 2,8 minutos durante 3,3 minutos
- 100% de B → 20% de B: 3,3 minutos durante 4 minutos
- 25

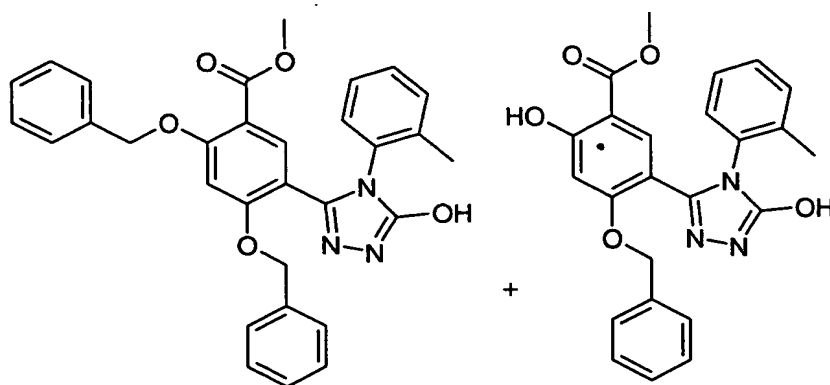
Os tempos de retenção R_f ou R_t [min] e dados de $M+H^+$ MW indicados nos seguintes exemplos são os resultados de medida das medidas de LC-MS.

Exemplo 1

- 5 Preparação de 5-[2,4-diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)-fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol ("A1")
- 1.1 80 g de ácido 5-bromo-2,4-diidroxibenzóico são inicialmente introduzidos em 1 l de metanol, 8 ml de ácido sulfúrico são adicionados, e a mistura é fervida durante 16 horas. O solvente é removido, o resíduo é absorvido em éter de MTB, e a solução é submetida à preparação convencional, produzindo 80 g de 5-bromo-2,4-diidroxibenzoato de metila.
- 10 1.2 92,6 g de carbonato de potássio são adicionados a uma solução de 80 g de 5-bromo-2,4-diidroxibenzoato de metila em 1 l de acetonitrila, e 77 ml de brometo de benzila são adicionados gota a gota. A mistura é aquecida durante 3 horas e resfriada, o solvente é removido, e o resíduo é submetido à preparação convencional, produzindo 150 g de 5-bromo-2,4-dibenziloxibenzoato de metila (produto bruto).
- 15 1.3 800 ml de 2N de NaOH são adicionados a uma solução de 150 g de 5-bromo-2,4-dibenziloxibenzoato de metila em 500 ml de THF, e a mistura é agitada a 50° durante 2 horas e subsequentemente agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A fase alcalina vermelha é separada e resfriada, ácido clorídrico concentrado é adicionado gota a gota em pH 2-3. O produto precipitado é separado e secado, produzindo 132 g de ácido 5-bromo-2,4-dibenziloxibenzóico.
- 20 1.4 9 g de ácido 5-bromo-2,4-dibenziloxibenzóico, 40 ml de cloreto de tionila e 1 gota de DMF são agitados em temperatura ambiente durante 4 horas. O cloreto de tionila é removido, e o resíduo é tratado duas vezes com diclorometano, produzindo 9,4 g de cloreto de 5-bromo-2,4-dibenziloxibenzoíla que é processado tam-
- 25
- 30

bém diretamente.

- 1.5 Uma solução de 4,5 g de cloreto de 5-bromo-2,4-dibenziloxiben-
 5 zoíla em 6 ml de diclorometano é adicionada gota a gota com
 e 1,211 ml de piridina em 40 ml de diclorometano. A mistura é
 agitada em temperatura ambiente durante 16 horas adicionais e
 submetida à preparação convencional, produzindo 3 g de 5-
 bromo-2,4-dibenzilóxi-N-o-tolilbenzamida.
- 1.6 1,5 g de PCl_5 são adicionados sob uma atmosfera de argônio a
 10 uma solução de 3 g de 5-bromo-2,4-dibenzilóxi-N-o-tolilbenzami-
 dina em 30 ml de tolueno, e a mistura é refluxada durante 3 ho-
 ras. O solvente é destilado, o resíduo é dissolvido em 50 ml de
 THF, e 70 ml de 1 M de solução de hidrazina em THF são adi-
 cionados gota a gota. A mistura é agitada em temperatura ambi-
 15 ente durante 16 horas adicionais, vertida em água e extraída
 com acetato de etila. Preparações convencionais produz ben-
 zamida de *N*-(2-metilfenil)-3-bromo-4,6-dibenziloxiidrazona.
- 1.7 Uma solução de 30,98 g de hidrazona de *N*-(2-metilfenil)-3-
 20 bromo-4,6-dibenziloxibenzamida em 200 ml de THF é adiciona-
 da lentamente a 45 - 50° a uma solução de 11,67 g de 1,1'-
 carbonildiimidazol em 1 l de THF. A mistura é agitada em tempe-
 ratura ambiente durante 30 minutos, o solvente é removido, e o
 resíduo é submetido à preparação convencional, produzindo
 25 26 g de 5-(2,4-dibenzilóxi-5-bromofenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-
 4H-1,2,4-triazol, R_f 2,25.
- 1.8 Reação em um autoclave a 100°/0,4-0,8 MPa (4-8 bar)/5 horas:
 7,3 g de 5-(2,4-dibenzilóxi-5-bromofenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-
 triazol, 150 ml de metanol, 0,3 l de monóxido de carbono,
 150 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), 2 g
 30 de trietilamina e 10 ml de tolueno.
- Preparação produz uma mistura de 3 compostos, dois tendo o
 peso molecular do monobenzil éter e dibenzil éter

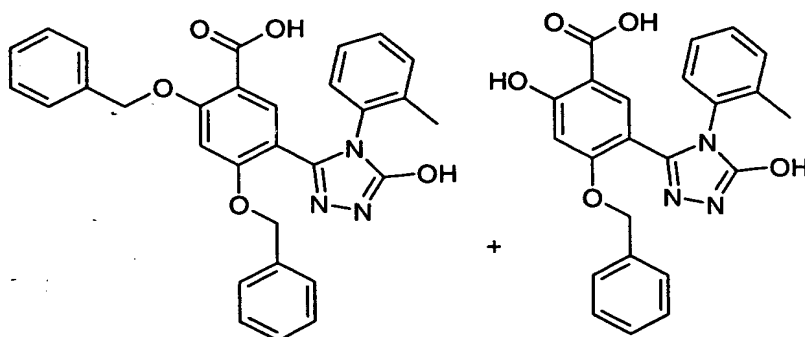


A mistura de produto é empregada diretamente na clivagem de éster.

1.9

Reação do éster obtido em 1.8 com 2 N de NaOH em metanol/THF sob condições padrões seguidas por preparação convencional, produz uma mistura de

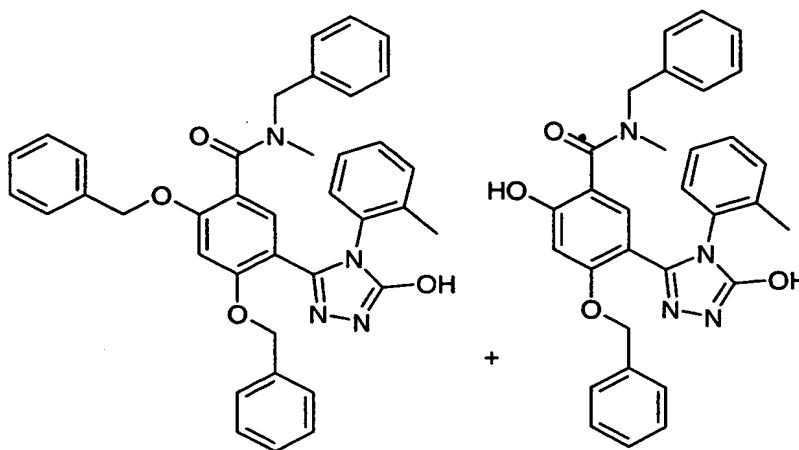
5



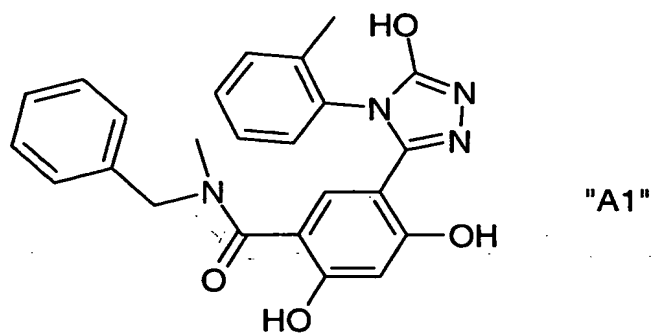
1.10

Uma solução de 3,045 g dos ácidos carboxílicos obtidos em 1.9 em 100 ml de THF é resfriada, e 1,319 ml de 4-metilmorfolina e 2,119 g de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) são adicionados. A mistura é agitada durante 1 hora, 0,878 ml de N-benzilmetilamina é adicionado, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 16 horas. O THF é separado, e a mistura é submetida à preparação convencional, produzindo uma mistura de,

10

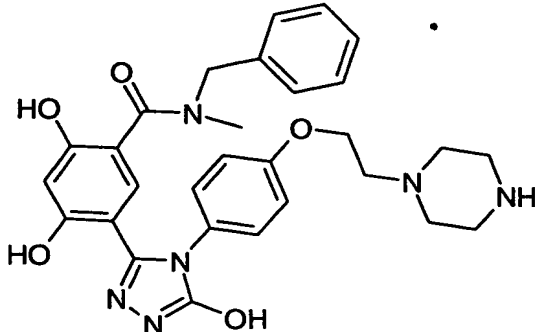
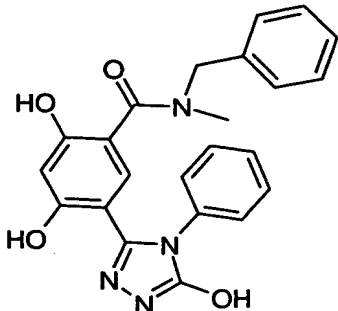
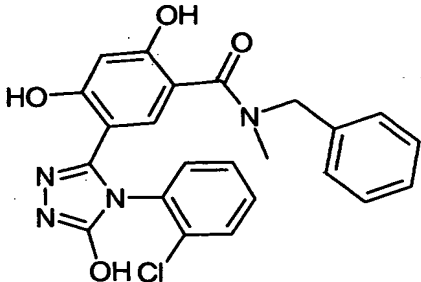


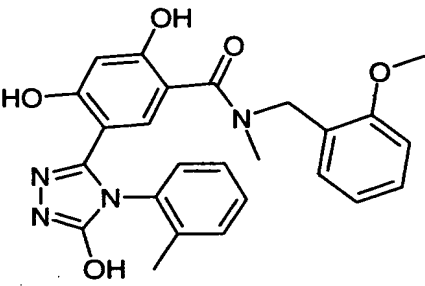
1.11 3,6 g das amidas obtidas em 1.10 em 36 ml de THF são hidrogenados sob condições padrões na presença de 1,8 g de Pd/C (5%). O catalisador é subsequêntemente separado, e a mistura é submetida à preparação convencional, produzindo 915 mg de 5-[2,4-diidróxi-5-(*N*-benzil-*N*-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4*H*-1,2,4-triazol, MW 431,5.



^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,91 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 8H), 7,02 (b, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

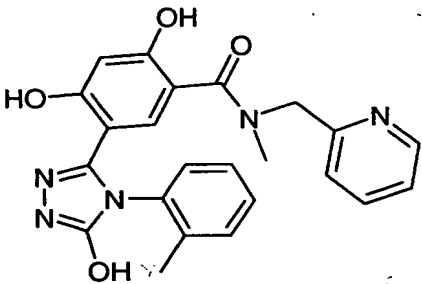
10 Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

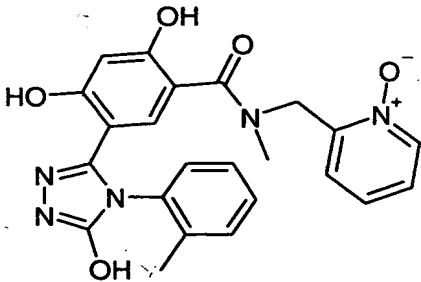
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A2"		545,6
"A3"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-metilaminocarbonil) fenil]-4-fenil-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 	417,4
"A4"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-metilaminocarbonil) fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 	451,9
"A5"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-metilaminocarbonil) fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	435,4

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A6"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 	461,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,89 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,31-6,92 (m, 9H), 6,27 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)		
"A6a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	461,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,89 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,06-6,82 (m, 6H), 6,29 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)		
"A6b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	461,5
"A7"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	481,9
"A8"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	465,5
"A9"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	449,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,89 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,30 - 7,05 (m, 7H), 6,98 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A10"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,9
"A11"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	453,4
"A12"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	449,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,90 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 7H), 7,02 (b, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		
"A13"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,9
"A14"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	453,4
"A15"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	449,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,89 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,25 - 7,00 (m, 8H), 6,29 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		
"A16"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,9
"A17"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	453,4
"A18"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	445,5

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,87 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,33-6,90 (m, 9H), 6,28 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		
"A18a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	445,5
"A19"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	465,9
"A20"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	449,5
"A21"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	445,5
"A22"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	465,9
"A23"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	449,5
"A24"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-clorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	465,9
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,92 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,41 - 7,06 (m, 8H), 7,00 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		
"A25"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-clorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	486,3
"A26"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-clorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,9

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A27"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	465,9
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,89 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,43 - 7,07 (m, 8H), 7,00 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		
"A28"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	486,3
"A29"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,9
"A30"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 	432,5
"A31"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	452,9
"A32"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	436,4
"A33"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	432,5
"A34"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	451,9

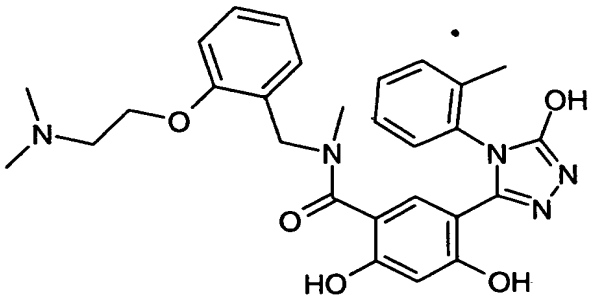
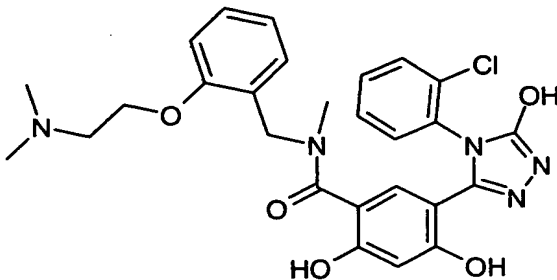
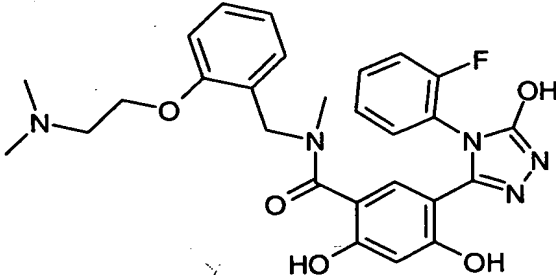
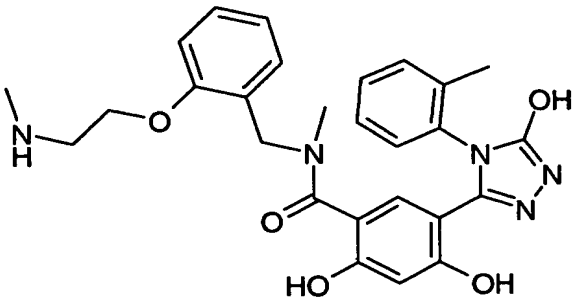
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A35"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	436,4
"A36"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	432,5
"A37"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	452,9
"A38"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	436,4
"A39"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 	448,5
"A40"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	468,9
"A41"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	452,4
"A42"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	448,5
"A43"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	468,9

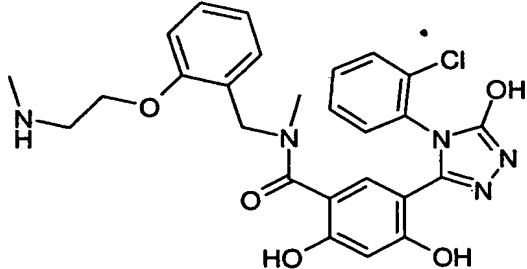
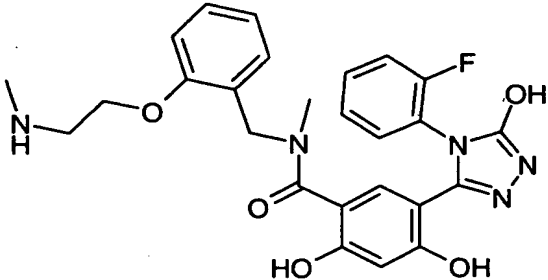
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A44"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	452,4
"A45"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	448,5
"A46"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	468,9
"A47"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	452,4
"A48"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	483,9
"A49"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	504,3
"A50"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	487,9
"A51"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	495,9
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,89 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,23 - 7,01 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)		
"A52"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	516,4
"A53"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	499,9

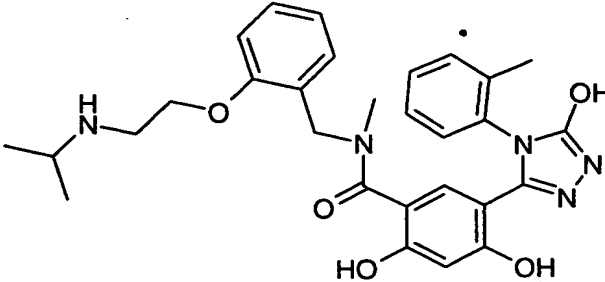
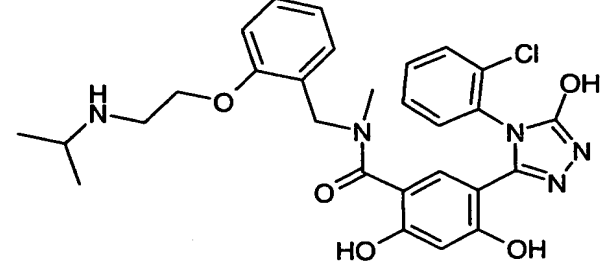
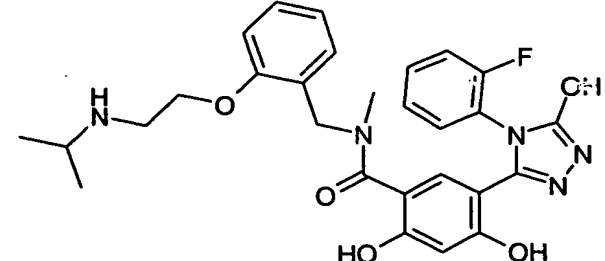
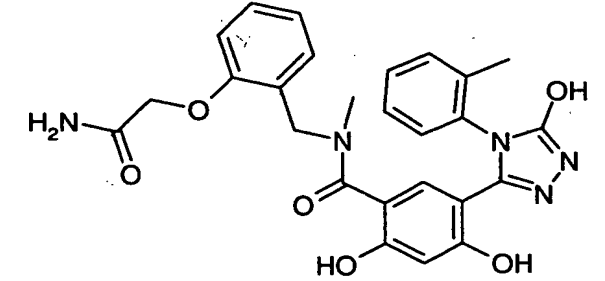
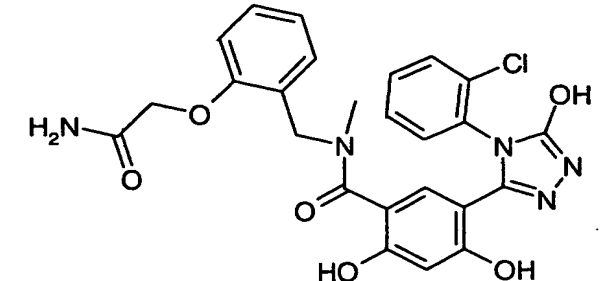
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A54"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	479,5
"A55"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	499,9
"A56"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	483,4
"A57"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	421,4
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,92 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27-6,97 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)		
"A57a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-fenil-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	407,4
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,95 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,15 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,26 (bs, 1H), 4,45 (bs, 2H), 2,78 (s, 3H)		
"A57b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(3-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	421,4
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,90 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,26 (bs, 1H), 4,45 (bs, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)		
"A58"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	441,8
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,95 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,23 (bs, 1H), 4,44 (bs, 2H), 2,73 (s, 3H)		

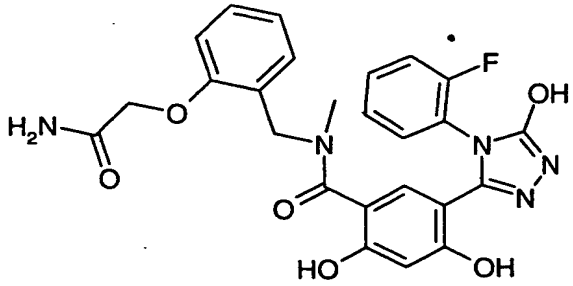
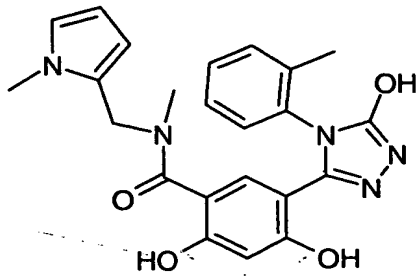
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A58a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(3-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	441,8
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12,00 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,10 (bs, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,27 (bs, 1H), 4,49 (bs, 2H), 2,81 (s, 3H)		
"A58b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(3,5-diclorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	476,3
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12,07 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28 (bs, 1H), 4,50 (bs, 2H), 2,82 (s, 3H)		
"A58c"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(4-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	441,8
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,97 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,27 (bs, 1H), 4,47 (bs, 2H), 2,80 (s, 3H)		
"A59"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	425,4
"A59a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(3-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	425,4
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,99 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,14 (dq, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (dt, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,27 (bs, 1H), 4,48 (bs, 2H), 2,80 (s, 3H)		
"A59b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(3-etilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	435,5

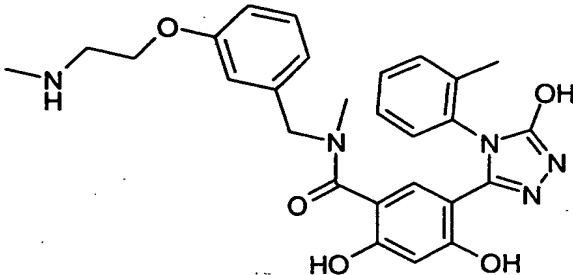
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,90 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,26 (bs, 1H), 4,45 (bs, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,45 (q, 2H), 1,00 (t, 3H)		
"A60"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	421,4
"A61"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	441,8
"A62"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	425,4
"A62a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(tiofen-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	437,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,90 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26-6,96 (m, 7H), 6,28 (s, 1H), 4,62 (bs, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)		
"A62b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	437,4
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,91 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,25 (bs, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,78 (s, 3H)		
"A62c"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilamino-carbonil]fenil}-4-(2-etilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	435,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,91 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,22 (bs, 1H), 4,41 (bs, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,44 (q, 2H), 1,05 (t, 2H)		

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A63"		518,6
"A64"		539,0
"A65"		522,5
"A66"		504,6

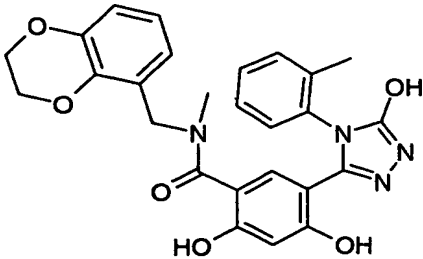
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A67"		525,0
"A68"		508,5
"A69"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminoetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	490,5
"A70"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminoetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	510,9
"A71"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminoetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	494,5
"A72"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-hidroxietoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	491,5
"A73"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-hidroxietoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	511,9
"A74"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-hidroxietoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	495,5

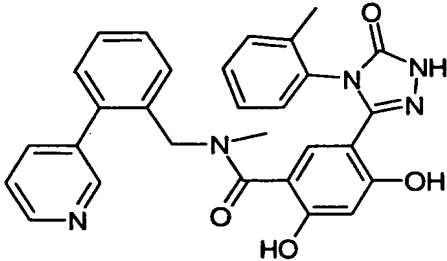
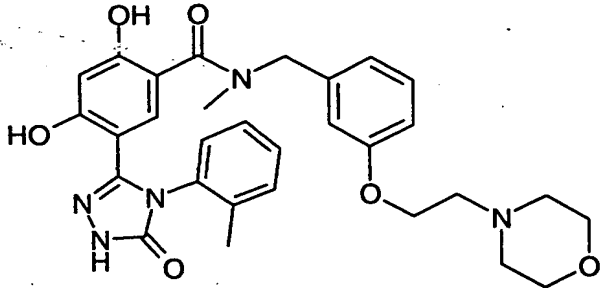
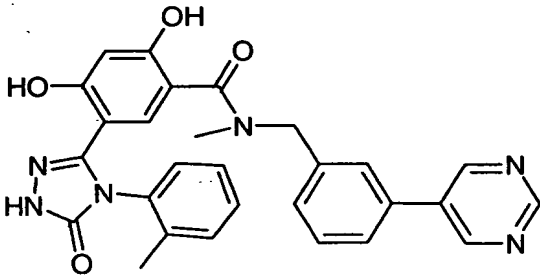
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A75"		532,6
"A76"		553,0
"A77"		536,6
"A78"		504,5
"A79"		524,9

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A80"		508,5
"A81"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol 	434,5
"A82"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	454,9
"A83"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	438,4
"A84"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	422,4
"A85"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	442,8
"A86"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	426,4
"A87"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol	433,4

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A88"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	453,9
"A89"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	437,4
"A90"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	433,4
"A91"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	453,9
"A92"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	437,4
"A93"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	508,9
"A94"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	529,4
"A95"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	512,9
"A96"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[3-(2-metilaminoetóxi)-benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 	504,6

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A97"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[3-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	525,0
"A98"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[3-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	508,5
"A99"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2,3-dimetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	491,5
"A100"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2,3-dimetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	511,9
"A101"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2,3-dimetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	495,5
"A102"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-cianoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	500,5
"A103"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-cianoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	520,9
"A104"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-cianoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	504,5
"A105"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-fluorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilaminometilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	478,5
"A106"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-fluorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-aminometilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	464,5
"A107"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-cianofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	442,4
"A108"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	445,5

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A109"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(benzo-1,4-dioxan-5-il)-<i>N</i>-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 	489,5
"A110"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-isopropilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	494,0
"A111"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	480,9
"A112"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-metilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	495,0
"A113"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-metoxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	525,0
"A114"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-isopropilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	502,6
"A115"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)fenil]-4-[4-(3-cianopropóxi)fenil]-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	500,5
"A116"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	464,5
"A116a"	5-[2-Hidróxi-4-metóxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	445,5
¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 11,94 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,42-6,77 (m, 10H), 6,42 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)		

Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A116b"	2,4-Diidróxi-<i>N</i>-metil-5-(5-oxo-4-<i>o</i>-tolil-4,5-diidro-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)-<i>N</i>-(2-piridin-3-ilbenzil)benzamida 	508,5
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,98 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,81-6,98 (m, 11H), 6,90 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)		
"A116c"	2,4-Diidróxi-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-[3-(2-morfolin-4-il-etóxi) benzil]-5-(5-oxo-4-<i>o</i>-tolil-4,5-diidro-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)benzamida 	560,6
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,90 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,25-6,72 (m, 8H), 6,28 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (t, 4H), 2,46 (t, 2H), 2,13 (s, 3H)		
"A116d"	2,4-Diidróxi-<i>N</i>-metil-5-(5-oxo-4-<i>o</i>-tolil-4,5-diidro-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)-<i>N</i>-(3-pirimidin-5-ilbenzil) benzamida 	509,5

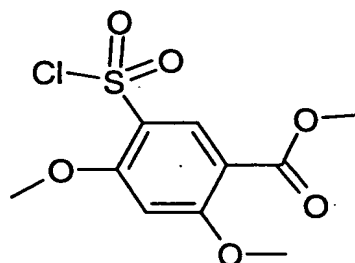
Composto Nº	Estrutura/Nome	MW
"A117"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminometilbenzil)-N-metil-aminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	460,5

Exemplo 2

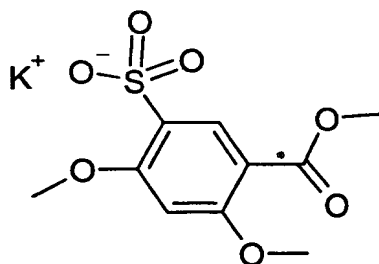
Preparação de 5-[2,4-diidroxi-5-(*N*-propil-*N*-metilsulfamoil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4*H*-1,2,4-triazol ("A117a")

2.1 1 ml de ácido sulfúrico conc. é adicionado a uma solução de 100 g de ácido 2,4-dimetoxibenzóico em 500 ml de metanol, e a mistura é refluxada durante 14 horas. A mistura é resfriada, o solvente é removido, o resíduo é dissolvido em 1 litro de MTB, a solução é lavada três vezes com 200 ml de água cada vez e, se- cada, e o solvente é removido, produzindo 105,5 g de 2,4- dimetoxibenzoato de metila.

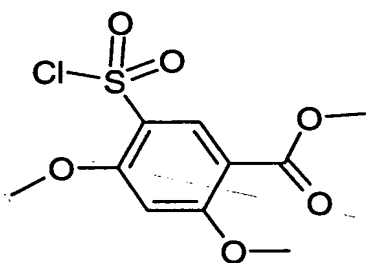
2.2 93,9 g de 2,4-dimetoxibenzoato de metila são adicionados len- tamente, a um max. de 5°, em 128 ml de ácido clorossulfônico resfriado a -5°. A mistura é agitada a 0° durante 1,5 hora, e em temperatura ambiente durante 14 horas. A batelada é vertida sobre gelo, e o precipitado branco é separado e enxaguado com um pouco de água (=cloreto de ácido sulfônico). O filtrado é a- justado em cerca de pH 2 utilizando-se carbonato de potássio, e o material precipitado é subsequente-mente separado (= sal de K de ácido sulfônico). Os dois cristalizados são secados, produzin- do 24,8 g de



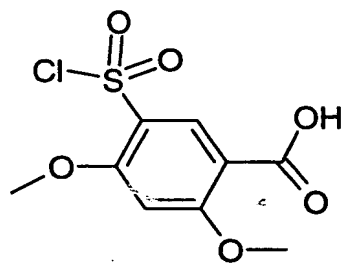
e 134,3 g de



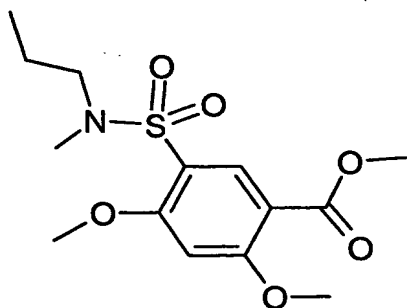
- 2.3 300 ml de cloreto de fosforila são adicionados a 134,3 g do sal de potássio obtido em 2.2, e a mistura é agitada a 110° durante 1 hora. O POCl₃ é removido. O resíduo é agitado com 500 g de gelo durante 1 hora. A mistura inteira é filtrada através de uma frita de vidro com sucção. A massa filtrante é lavada com água, produzindo 122 g de uma mistura de 78,4% de



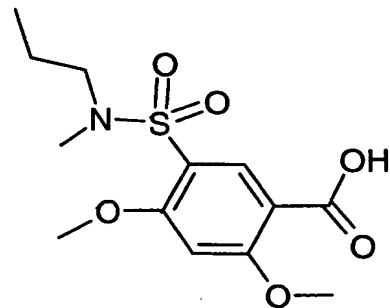
e 20,4% de



- 2.4 122 g da mistura de produto obtido são adicionados em 2.3 com agitação e resfriamento em uma solução de 42 ml de metilpropilamina e 115 ml de trietilamina em 500 ml de THF, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 14 horas. A preparação convencional produz 104 g de uma mistura de 84,4% de

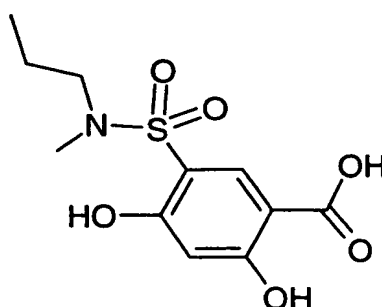


e 15,6% de



- 2.5 A fim de remover umidade residual, a mistura de produto de 2.4 é tratada com 500 ml de tolueno. O resíduo é dissolvido em di-

5 clorometano, tribrometo de boro é adicionado com resfriamento, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A fim de decompor BBr_3 , acetonitrila/água é adicionado com resfriamento. O ácido bórico precipitado é separado. O filtrado é submetido a preparação convencional, e cristalização a partir de tolueno, produz o composto ácido 2,4-diidróxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzóico



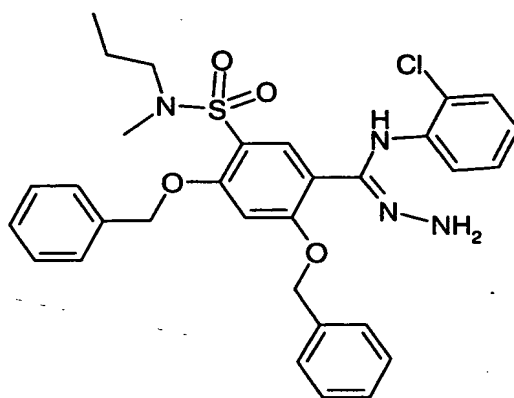
- 2.6 A esterificação de ácido 2,4-diidróxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzóico em metanol com catálise por ácido sulfúrico sob condições padrões produz o composto 2,4-diidróxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzoato de metila.
- 10 2.7 71,25 g de carbonato de potássio são adicionados a uma solução de 75 g de 2,4-diidróxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzoato de metila em 800 ml de acetonitrila. 60 ml de brometo de benzila são adicionados subsequêntemente gota a gota. A mistura é refluxada durante 3 horas, resfriada e submetida a preparação convencional. HPLC produz 113 g de 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzoato de metila.
- 15 2.8 113 g de 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzoato de metila são dissolvidos em 300 ml de metanol, e 300 ml de THF, 600 ml de 2 N de NaOH são adicionados, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Uma parte do solvente é removida, e a mistura é neutralizada utilizando HCl diluído com refriamento com gelo. O produto precipitado é separado e secado, produzindo ácido 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-
- 20
- 25

propilsulfamoil)benzóico em rendimento quantitativo.

2.9 A reação de ácido 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzóico com cloreto de tionila produz o composto cloreto de 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzoíla.

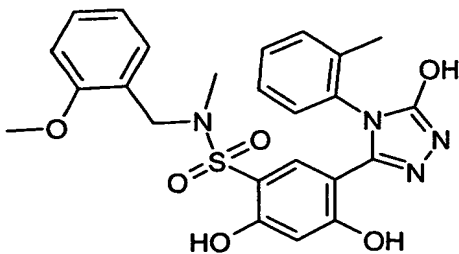
5 2.10 A reação de cloreto de 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)benzoíla com 2-cloroanilina produz o composto 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)-*N*-(2-clorofenil)benzamida.

2.11 A reação de 2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-metil-*N*-propilsulfamoil)-*N*-(2-clorofenil)benzamida com hidrazina produz o composto



10 2.12 A ciclização deste produz o composto 5-[2,4-dibenzilóxi-5-(*N*-propil-*N*-metilsulfamoil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4*H*-1,2,4-triazol, e remoção dos grupos benzila deste, por hidrogenação catalítica, produz o composto 5-[2,4-diidróxi-5-(*N*-propil-*N*-metilsulfamoil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4*H*-1,2,4-triazol ("A117a"), MW 439,9.

Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

"A118"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-metoxibenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 	497,5
"A119"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-metoxibenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	518,0
"A120"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-metoxibenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	501,5
"A121"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-fluorobenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	485,5
"A122"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-fluorobenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	505,9
"A123"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-fluorobenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	489,5
"A124"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(4-fluorobenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	485,5
"A125"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(4-fluorobenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	505,9
"A126"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(4-fluorobenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol	489,5

"A127"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	485,5
"A128"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	505,9
"A129"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	489,5
"A130"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	481,5
"A131"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	502,0
"A132"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	485,5
"A133"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	481,5
"A134"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	502,0
"A135"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	485,5
"A136"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	502,0
"A137"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	522,4

"A138"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	505,9
"A139"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	502,0
"A140"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	522,4
"A141"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	505,9
"A142"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	468,5
"A143"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	488,9
"A144"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	472,5
"A145"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	468,5
"A146"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	488,9
"A147"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	472,5
"A148"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	468,5

"A149"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	488,9
"A150"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	472,5
"A151"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	484,5
"A152"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	504,9
"A153"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	488,5
"A154"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	484,5
"A155"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	504,9
"A156"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	488,5
"A157"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	484,5
"A158"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	504,9
"A159"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	488,5

"A160"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	520,0
"A161"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	540,4
"A162"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	523,9
"A163"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	532,0
"A164"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	552,4
"A165"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	535,9
"A166"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	515,5
"A167"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	535,9
"A168"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	519,5
"A169"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	527,6
"A170"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	548,0

"A171"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	531,5
"A172"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	457,5
"A173"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	477,9
"A174"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	461,4
"A175"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	457,5
"A176"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	477,9
"A177"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	461,4
"A178"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	554,6
"A179"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	575,1
"A180"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	558,6

"A181"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	540,6
"A182"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	561,0
"A183"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	544,6
"A184"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	526,6
"A185"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	547,0
"A186"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	530,5
"A187"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	527,6
"A188"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	548,0
"A189"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	531,5
"A190"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	568,7
"A191"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	589,1

"A192"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	572,6
"A193"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(carbamoilmetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	540,6
"A194"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(carbamoilmetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	561,0
"A195"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(carbamoilmetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	544,5
"A196"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	470,5
"A197"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	490,9
"A198"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	474,5
"A199"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	458,5
"A200"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	478,9
"A201"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	462,4
"A202"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,5

"A203"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	489,9
"A204"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	473,3
"A205"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	469,5
"A206"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	489,9
"A207"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	473,5
"A208"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	545,0
"A209"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	565,4
"A210"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	548,9
"A211"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	540,6
"A212"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	561,0
"A213"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	544,6

"A214"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	527,6
"A215"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	548,0
"A216"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	531,5
"A217"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	536,6
"A218"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	557,0
"A219"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	540,5
"A220"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilaminometilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	514,5
"A221"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-aminometilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	500,5
"A222"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-cianofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	478,5
"A223"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-cianofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	481,5
"A224"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-{4-[2-(piperazin-4-il)etóxi]fenil}-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	581,7

"A225"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-fenil-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	453,5
"A226"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	467,5
"A227"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	487,9
"A228"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	471,5

Os seguintes exemplos referem-se a composições farmacêuticas:

Exemplo A: Frasconetes de injeção

- 5 Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção e 5 g de hidrogenofosfato de dissódio em 3 l de água biodestilada, é ajustada em pH 6,5 utilizando 2 N de ácido clorídrico, filtrada estéril, transferida em frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e lacrada sob condições estéreis. Cada frasco de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

10 Exemplo B: Supositórios

Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau, é derretida, vertida em moldes e permitida resfriar. Cada supositório contém 20 mg de ingrediente ativo.

15 Exemplo C: Solução

- Uma solução é preparada a partir de 1 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água biodestilada. O pH é ajustado em 6,8, e a solução é preparada em 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser utilizada na forma de colírios.
- 20

Exemplo D: Unguento

500 mg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção são misturados com 99,5 g de Vaselina sob condições assépticas.

Exemplo E: Comprimidos

- 5 Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo de acordo com a invenção, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada de uma maneira convencional para produzir comprimidos de um tal modo que cada comprimido contenha 10 mg de ingrediente ativo.

10 **Exemplo F: Drágeas**

Comprimidos são prensadas analogamente ao Exemplo E e subsequenteemente revestidos de uma maneira convencional com uma camada de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e tintura.

Exemplo G: Cápsulas

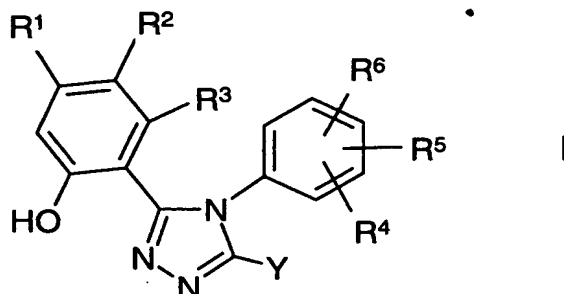
- 15 2 kg de ingrediente ativo são introduzidos de acordo com a invenção em cápsulas de gelatina duras de uma maneira convencional de um tal modo que cada cápsula contenha 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo H: Ampolas

- 20 Uma solução de 1 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção em 60 l de água biodestilada é filtrada estéril, transferida em ampolas, liofilizada sob condições estéreis e lacrada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



em que

R¹ denota OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenzilóxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ ou CH₃,

R² denota CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr] ou SO₂NA[(CH₂)_oHet'],

R³ denota H, Hal, CN, NO₂, A, Alqu, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂NAHet', SO₂NA-benzila, SO₂N(Ar)₂ ou SO₂N(Het')₂,

R⁴, R⁵, R⁶ cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, NO₂, A, Alqu, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet', COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH₂, NACOA', NHCO(CH₂)_nAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂N(Ar)₂ ou SO₂N(Het')₂,

R⁴ e R⁵ juntos também denotam OCH₂O, OCH₂CH₂O, -CH=CH-CH=CH-,

- NH-CH=CH ou -CH=CH-NH,
- Y denota OH ou SH,
- A, A' cada qual, independentemente um do outro, denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ pode(m) ser substituído(s) por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ e/ou por grupos -CH=CH- e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl, Br e/ou R⁷,
- 5 Alqu ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,
- A e A' juntos também denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, nos quais um grupo CH₂ pode ser substituído por O, S, SO, SO₂, N, NH, NR⁸, NCOR⁸ ou NCOOR⁸,
- 10 Alqu denota alquenila tendo 2 - 6 átomos de C,
- R⁷ denota CN, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ ou OR⁹,
- 15 R⁸ denota cicloalquila tendo 3 - 7 átomos de C, cicloalquilalquilenos tendo 4 - 10 átomos de C,
- Alqu ou alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ pode(m) ser substituído(s) por O, S, SO, SO₂, NH e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F e/ou Cl,
- 20 R⁹, R¹⁰ cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 3 grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NH, NMe ou NEt e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F e/ou Cl,
- 25 R⁹ e R¹⁰ juntos também denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, nos quais um grupo CH₂ pode ser substituído por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ ou NCOOR⁸,
- Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada um dos quais é não-substituído ou mono, di ou trissubstituído por Hal, A, XR⁷, Y, CN, fenila, Het^{''}, OXH^{'''}, OA, OXR⁷, S(O)_mA, S(O)_mXR⁷, NO₂, NH₂, NR⁹R¹⁰, NR⁸R⁹, CONR⁹R¹⁰, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁸R⁹, NR⁹COR¹⁰, NR⁹CONR⁹R¹⁰ e/ou NR⁹SO₂R¹⁰,
- 30

- Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada um dos quais é mono, di ou trissubstituído por Hal, A, XR^7 , XR^4 , Y, CN, Ar, Het', OA, O- XR^7 , O XR^4 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^4$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ e/ou $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$,
- 5 Het denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não-substituídos ou mono, di ou trissubstituídos por Hal, A, XR^7 , Y, CN, Ar, OA, O XR^7 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, =S, = NR^{11} , = NR^{11}R^7 e/ou =O (oxigênio de carbonila),
- 10 Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não-substituídos ou mono, di ou trissubstituídos por Hal, A, XR^7 , XR^4 , Y, CN, Ar, Het', OA, O XR^7 , O XR^4 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^4$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, =S, = NR^{11} , = NR^{11}R^7 e/ou =O (oxigênio de carbonila),
- 15 e/ou, em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O-,
- Het'' denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S,
- Het''' denota um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S,
- 25 X denota alquilenos não ramificados ou ramificados tendo 1 - 10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 pode(m) ser substituído(s) por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 e/ou por grupos - $\text{CH}=\text{CH}$ - e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl, Br e/ou R^7 ,
- 30 R^{11} denota H ou A,
- Hal denota F, Cl, Br ou I,
- m denota 0, 1 ou 2,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

o denota 1, 2 ou 3,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

2. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em

que

R^1 denota OH ou OCH_3 ,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

3. Compostos, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R^3 denota H,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

4. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1

- 3, em que

R^2 denota $CONA[(CH_2)_oAr]$, $CONA[(CH_2)_oHet']$,

$SO_2NA[(CH_2)_oAr']$ ou $SO_2NA[(CH_2)_oHet']$,

onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

5. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1

- 4, em que

R^2 denota $CON(CH_3)CH_2Ar$, $CON(CH_3)CH_2Het'$,

$SO_2N(CH_3)CH_2Ar'$ ou $SO_2N(CH_3)CH_2Het'$,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

6. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações

1-5, em que

R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

7. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 6, em que

R^4 , R^5 denotam H,

R^6 denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

8. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 7, em que

X denota alquilenos tendo 1 - 6 átomos de C, em que, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F e/ou Cl,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

9. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 8, em que

X denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

10. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 9, em que

Ar denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, Het'' , $OXHet'''$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

11. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 10, em que

Ar denota fenila que é mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR⁷, OA, OXR⁷ e/ou CONR⁹R¹⁰, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

12. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 11, em que

R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ ou OR⁹, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

13. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 12, em que

Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não-substituídos ou mono, di ou trissubstituídos por A, Hal, OH e/ou OA e/ou, em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O-, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

14. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 13, em que

Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada um dos quais é não-substituído ou mono, di ou trissubstituído por A, Hal, OH

e/ou OA,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

- 5 15. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 14, em que

10 A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 pode(m) ser substituído(s) por O, S, SO, SO_2 , NH e/ou através de grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl e/ou Br,

Alqu ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,
e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

- 15 16. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 15, em que

R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F e/ou Cl,

20 e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

17. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 16, em que

25 A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl e/ou Br,

ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,
e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

18. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações

1 - 17, em que

R^1 denota OH ou OCH_3 ,

R^2 denota $CONA[(CH_2)_oAr]$, $CONA[(CH_2)_oHet']$,
 $SO_2NA[(CH_2)_oAr]$ ou $SO_2NA[(CH_2)_oHet']$,

5 onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

R^3 denota H,

R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A,
 $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$,

X denota alquilenos tendo 1 - 6 átomos de C, em que, dois ou três
 10 grupos CH_2 podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1 - 5 átomos de H po-
 de(m) ser substituído(s) por F, e/ou Cl,

Ar denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubsti-
 tuída por Hal, A, XR^7 , fenila, Het'', $OXHet''$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

Ar denota fenila que é mono, di ou trissubstituída por Hal, A,
 15 XR^7 , OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

R^7 denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 ,

Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insatura-
 do ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não-
 substituídos ou mono, di ou trissubstituídos por A, Hal, OH e/ou OA e/ou, em
 20 que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O-,

A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos
 de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 pode(m) ser substituído(s) por O,
 S, SO, SO_2 , NH e/ou por grupos $-CH=CH-$ e/ou além disso, 1 - 5 átomos de
 H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl e/ou Br,

25 Alqu ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,

R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denota H ou
 alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser
 substituídos por F e/ou Cl,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e este-
 30 reoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as rela-
 ções.

19. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações

1 - 18, em que

R^1 denota OH ou OCH_3 ,

R^2 denota $CON(CH_3)CH_2Ar$, $CON(CH_3)CH_2Het'$,

$SO_2N(CH_3)CH_2Ar'$ ou $SO_2N(CH_3)CH_2Het'$,

5 R^3 denota H,

R^4 , R^5 denotam H,

R^6 denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$,

X denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

10 Ar denota fenila que é não-substituída ou mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, Het'' , $OXHet'''$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

Ar denota fenila que é mono, di ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

R^7 denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 ,

15 Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada um dos quais é não-substituído ou mono, di ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA,

A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl e/ou Br,

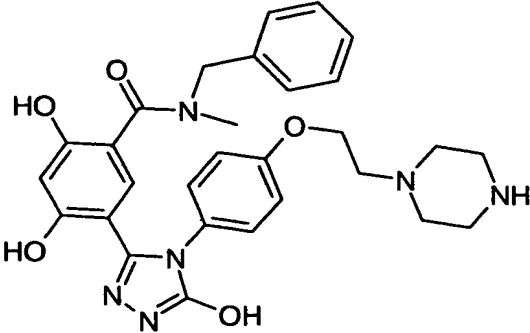
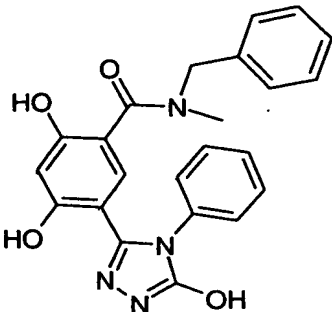
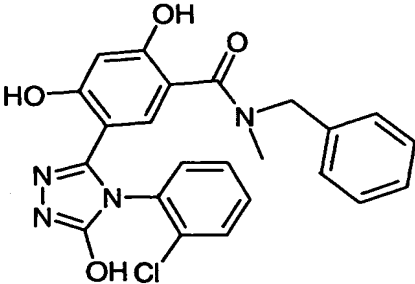
ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,

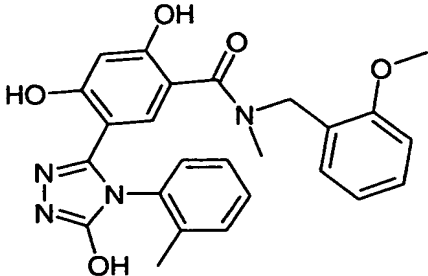
25 R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

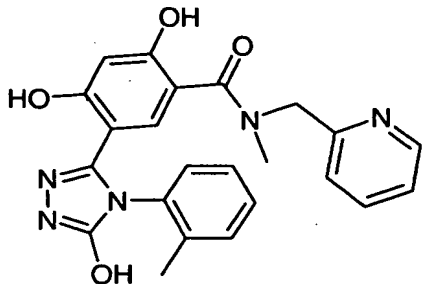
30

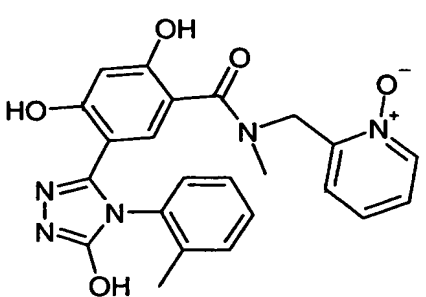
20. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, selecionados a partir do grupo

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A1"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A2"	
"A3"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-fenil-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 
"A4"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 
"A5"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A6"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-metoxibenzil)-<i>N</i>-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 
"A6a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A6b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A7"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A8"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A9"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A10"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A11"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A12"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A13"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A14"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A15"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A16"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A17"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A18"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A18a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A19"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A20"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A21"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A22"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

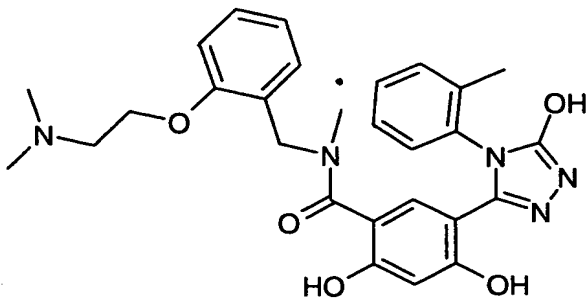
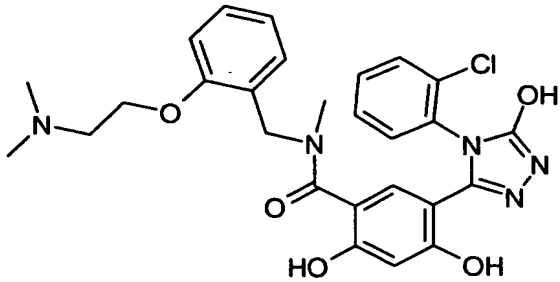
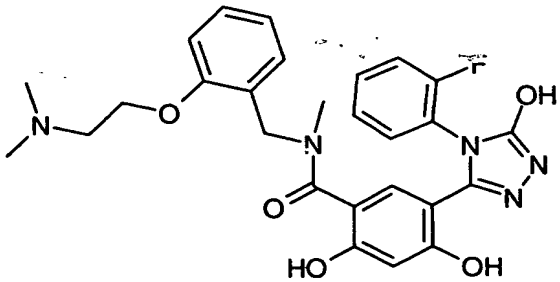
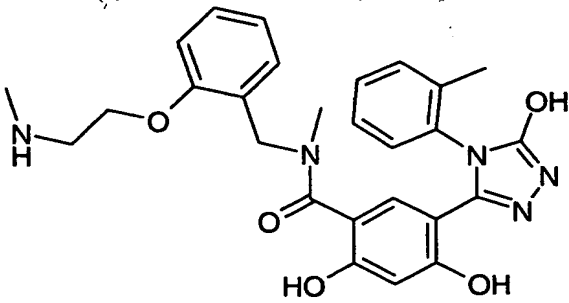
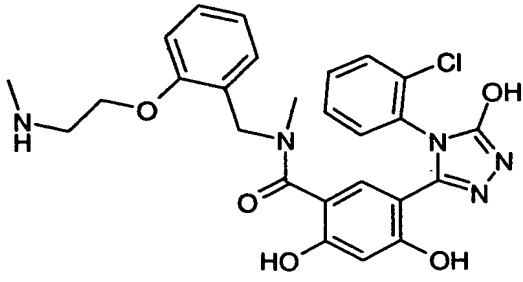
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A23"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A24"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A25"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A26"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A27"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A28"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A29"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A30"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 
"A31"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

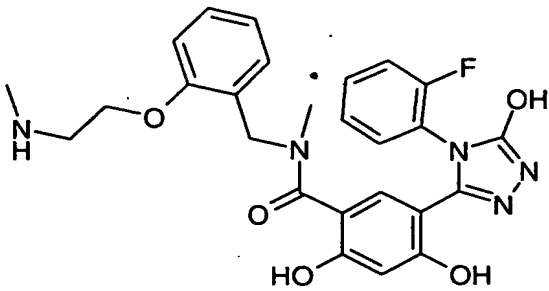
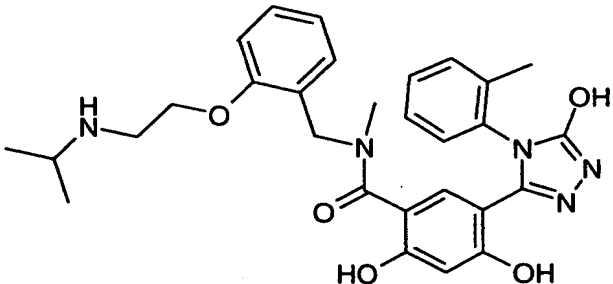
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A32"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A33"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A34"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A35"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A36"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A37"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A38"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A39"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 
"A40"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

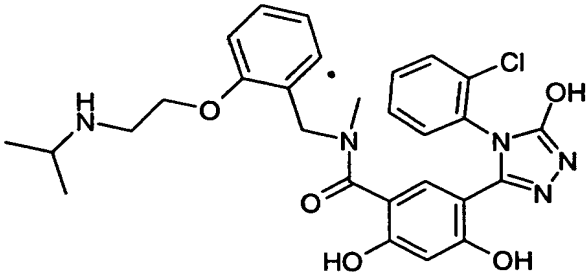
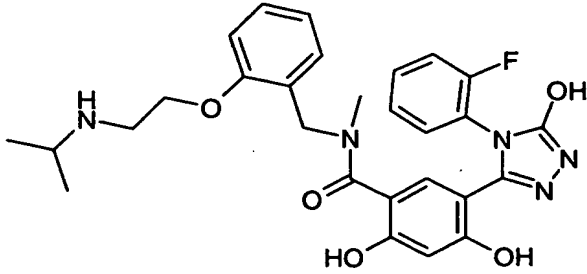
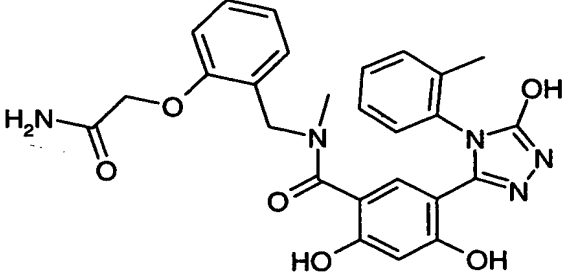
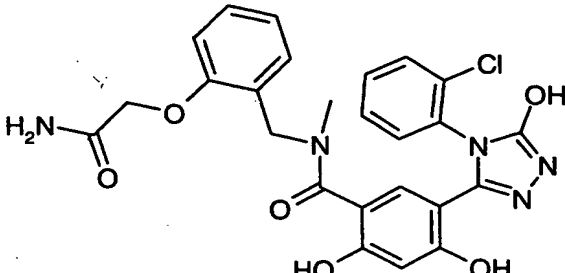
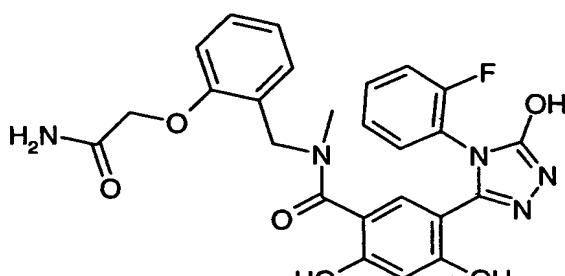
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A41"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A42"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A43"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A44"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A45"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A46"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A47"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A48"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A49"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A50"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A51"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

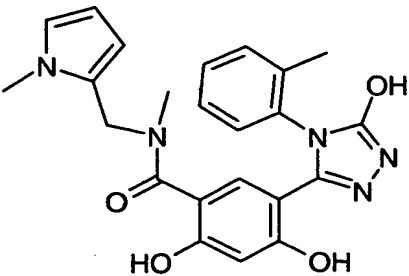
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A52"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A53"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A54"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A55"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A56"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A57"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A57a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-fenil-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A57b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A58"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A58a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A58b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(3,5-diclorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

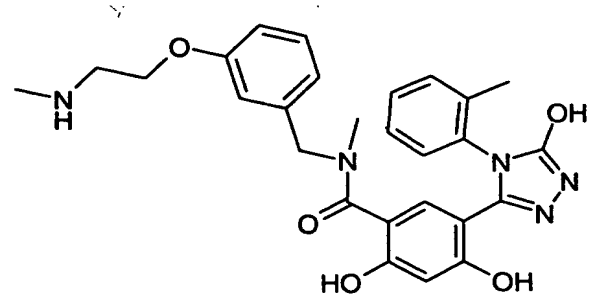
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A58c"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(4-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A59"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A59a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A59b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-etilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A60"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A61"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A62"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A62a"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(tiofen-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A62b"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A62c"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-etilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A63"	
"A64"	
"A65"	
"A66"	
"A67"	

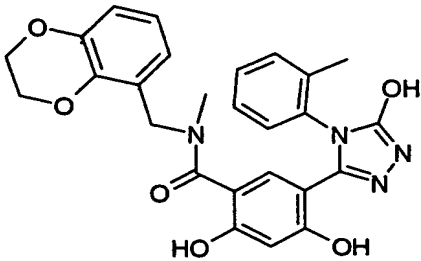
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A68"	
"A69"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminoetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A70"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminoetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A71"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminoetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A72"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-hidroxietoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A73"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-hidroxietoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A74"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-hidroxietoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A75"	

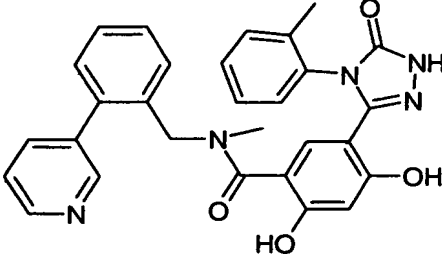
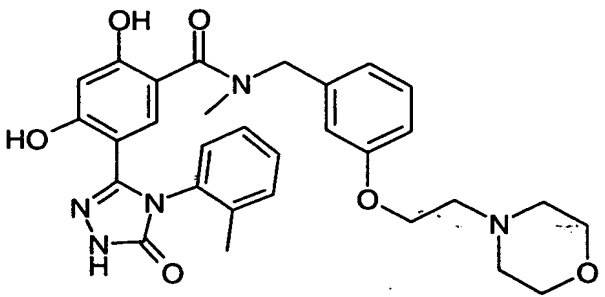
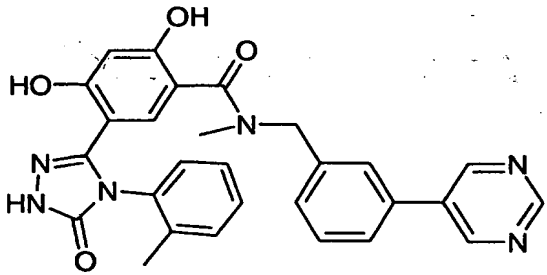
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A76"	
"A77"	
"A78"	
"A79"	
"A80"	

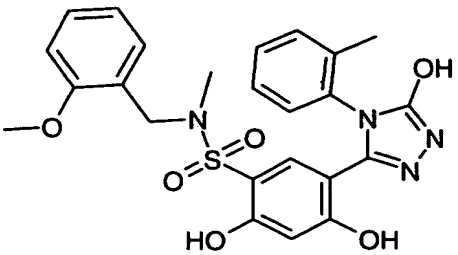
Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A81"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-<i>N</i>-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 
"A82"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A83"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A84"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A85"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A86"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A87"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A88"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A89"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A90"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A91"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A92"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(pirazin-2-ilmetil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A93"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-clorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A94"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-clorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A95"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminocarbonil-5-clorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A96"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[3-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 
"A97"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[3-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A98"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[3-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A99"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2,3-dimetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A100"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2,3-dimetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A101"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2,3-dimetoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A102"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N[2-(2-cianoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A103"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N[2-(2-cianoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A104"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N[2-(2-cianoetóxi)benzil]-N-metilaminocarbonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A105"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-fluorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilaminometilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A106"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(4-fluorobenzil)-N-metilaminocarbonil]fenil}-4-(3-aminometilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A107"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-cianofenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol
"A108"	5-[2,4-Diidróxi-5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-etilfenil)-3-hidróxi-4H-1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A109"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(benzo-1,4-dioxan-5-il)-<i>N</i>-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 
"A110"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-isopropilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A111"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A112"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-metilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A113"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-metoxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A114"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-isopropilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A115"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)fenil]-4-[4-(3-cianopropóxi)fenil]-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A116"	5-{2,4-Diidróxi-5-[N-(2-aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A116a"	5-[2-Hidróxi-4-metóxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A116b"	2,4-Diidróxi-<i>N</i>-metil-5-(5-oxo-4-<i>o</i>-tolil-4,5-diidro-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)-<i>N</i>-(2-piridin-3-ilbenzil)benzamida 
"A116c"	2,4-Diidróxi-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-[3-(2-morfolin-4-iletóxi)benzil]-5-(5-oxo-4-<i>o</i>-tolil-4,5-diidro-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)benzamida 
"A116d"	2,4-Diidróxi-<i>N</i>-metil-5-(5-oxo-4-<i>o</i>-tolil-4,5-diidro-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)-<i>N</i>-(3-pirimidin-5-ilbenzil)benzamida 
"A117"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-aminometilbenzil)-<i>N</i>-metilaminocarbonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol
"A117a"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i>-propil-<i>N</i>-metilsulfamoil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A118"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i>-(2-metoxibenzil)-<i>N</i>-metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4<i>H</i>-1,2,4-triazol 
"A119"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A120"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A121"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A122"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A123"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A124"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A125"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A126"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A127"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A128"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A129"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A130"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A131"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A132"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A133"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A134"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A135"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A136"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A137"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A138"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A139"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A140"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A141"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A142"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A143"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A144"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A145"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A146"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A147"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A148"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A149"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A150"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A151"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A152"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A153"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A154"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A155"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A156"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A157"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A158"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A159"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A160"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A161"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A162"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A163"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A164"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A165"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A166"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A167"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A168"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(3-flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A169"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A170"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A171"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A172"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A173"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A174"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A175"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A176"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A177"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A178"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A179"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A180"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A181"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A182"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A183"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-metilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A184"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-aminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A185"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-aminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A186"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-aminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A187"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-hidroxietóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A188"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-hidroxietóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A189"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-hidroxietóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A190"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-isopropilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A191"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-isopropilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A192"	5-(2,4-Diidróxi-5-{N-[2-(2-isopropilaminoetóxi)benzil]-N-metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A193"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(carbamoilmetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A194"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(carbamoilmetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A195"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(carbamoilmetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A196"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A197"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A198"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(1-metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A199"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A200"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A201"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A202"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A203"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A204"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A205"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A206"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A207"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A208"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A209"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A210"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A211"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-(2-metilaminoetóxi)benzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A212"	5-(2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-(2-metilaminoetóxi)benzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A213"	5-(2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2-(2-metilaminoetóxi)benzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A214"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

Composto Nº	Nome e/ou estrutura
"A215"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A216"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(2,3-dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A217"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A218"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A219"	5-(2,4-Diidróxi-5-{ <i>N</i> -[2-(2-cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}fenil)-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A220"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-metilaminometilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A221"	5-{2,4-Diidróxi-5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]fenil}-4-(2-aminometilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

21. Compostos selecionados a partir do grupo

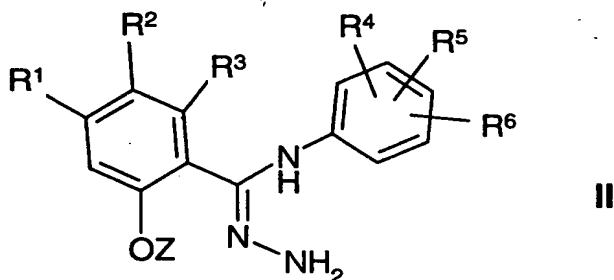
"A222"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-cianofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A223"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-cianofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A224"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-{4-[2-(piperazin-4-

	il)etóxi]fenil}-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A225"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-fenil-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A226"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-metilfenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A227"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-clorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol
"A228"	5-[2,4-Diidróxi-5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)fenil]-4-(2-fluorofenil)-3-hidróxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

22. Processo, para a preparação de compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 - 20, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos, sais, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, caracterizados pelo fato de que

a) um composto da fórmula II



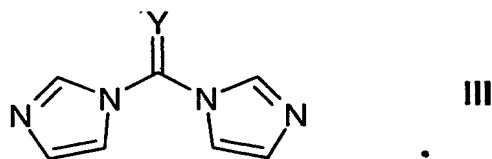
em que

- 10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1, onde grupos NH_2 e/ou OH estão na forma protegida, e

Z denota um grupo de proteção de hidroxila,

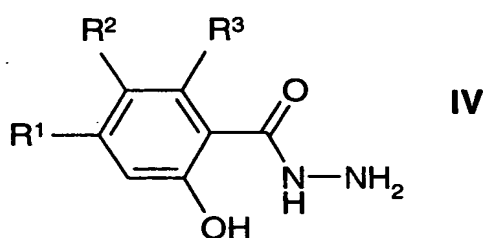
é reagido com

um composto da fórmula III



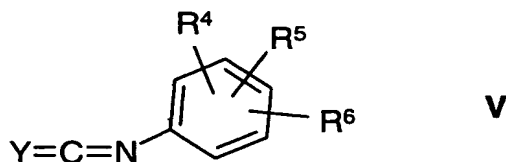
em que Y denota O ou S,
e subseqüentemente os grupos de proteção são removidos,
ou

b) um composto da fórmula IV



5 em que

R^1 , R^2 e R^3 têm os significados indicados na reivindicação 1,
é reagido com
um composto da fórmula V



10 em que R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1 e Y de-
nota O ou S,

para produzir derivados de tiossemicarbazida, e os últimos são
subseqüentemente ciclizados,

e/ou em que um ou mais radical(is) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 em
um composto da fórmula I é(são) convertido(s) em um ou mais radical(is) R^1 ,
15 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6
por exemplo,

- i) reduzindo-se um grupo nitro em um grupo amino,
- ii) hidrolizando-se um grupo éster para um grupo carboxila,
- iii) convertendo-se um grupo amino em uma amina alquilada por

20 aminação redutiva,

iv) convertendo-se um cloreto ácido em uma amida,
e/ou uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de seus sais.

23. Medicamentos, que compreendem pelo menos um composto da fórmula I ou um composto como definido na reivindicação 21 e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e
5 opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

24. Uso, de compostos da fórmula I ou um composto como definido na reivindicação 21, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos
10 mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenha um papel.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24 de compostos da fórmula I ou um composto como definido na reivindicação 21, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a
15 preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças de tumor, doenças virais, para imunossupressão em transplantes, doenças induzidas por inflamação, fibrose cística, doenças associadas com angiogênese, doenças infecciosas, doenças auto-imunes, isquemia, doenças
20 fibrogenéticas,

para a promoção de regeneração de nervo,
para inibir o crescimento de câncer, células de tumor e metástases de tumor,
25

para a proteção de células normais contra toxicidade causada por quimioterapia,

para o tratamento de doenças, em que a agregação ou duplicação de proteína incorreta é um fator causal principal.

30 26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças de tumor são fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfan-

glosssarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer prostático, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, siringocarcinoma, carcinoma de células sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de medula óssea, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma das vias biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer cervical, tumor de testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma de bexiga, carcinoma de epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde o patógeno viral das doenças virais é selecionado a partir do grupo que consiste em hepatite tipo A, hepatite tipo B, hepatite tipo C, gripe, varicela, adenovírus, herpes simples tipo I (HSV-I), herpes simples tipo II (HSV-II), peste de gado, rinovírus, ecovírus, rotavírus, vírus sincicial respiratório (RSV), papilomavírus, papovavírus, citomegalovírus, equinovírus, arbovírus, huntavírus, vírus de Cocksackie, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus da pólio, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-I) e vírus da imunodeficiência humana tipo II (HIV-II).

28. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças induzidas por inflamação são artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, lúpus eritematoso, psoríase e doença inflamatória intestinal.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças com relação a angiogênese são retinopatia diabética, hemangiomas, endometriose e angiogênese de tumor.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças fibrogenéticas são dermatosclerose, polimiosite, lúpus sistêmico, cirrose do fígado, formação de quelóide, nefrite intersticial e fibrose pulmonar.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças, em que agregação ou duplicação de proteína incorreta é um fator causal principal é encefalopatia enpongiforme, doença de Creutzfeldt-Jakob, Huntington ou Alzheimer.

5 32. Medicamentos, que compreendem pelo menos um composto da fórmula I ou um composto como definido na reivindicação 21 e/ou derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e pelo menos um outro ingrediente ativo de medicamento.

10 33. Conjunto (*kit*), que consiste em pacotes separados de
(a) uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou um composto de acordo com a reivindicação 21 e/ou derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações,

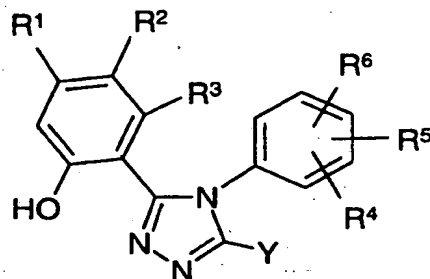
15 e
(b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

P10711463-0

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE TRIAZOL II".

A presente invenção refere-se a novos derivados de triazol da fórmula I



- 5 em que R¹ - R⁶ e Y têm os significados indicados na reivindicação 1, são inibidores de HSP90, e podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenha um papel.