



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

(21) PI 0718691-6 A2



(22) Data de Depósito: 09/11/2007
(43) Data da Publicação: 31/12/2013
(RPI 2243)

(51) Int.Cl.:
C07D 401/06
C07D 403/06
C07D 403/10
C07D 405/06
C07D 405/10
C07D 409/06
C07D 413/06
C07D 413/10
C07D 417/06
C07D 417/12
C07D 491/04
C07D 253/075
A61K 31/53
A61P 25/00

(54) Título: DERIVADOS DE TRIAZINADIONA COMO **(57) Resumo:**
MODULADORES DE RECEPTOR GABA8.

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2006 GB 06 22472.9

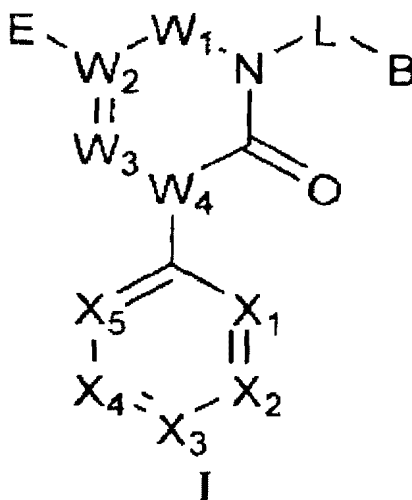
(73) Titular(es): Addex Pharma S.A.

(72) Inventor(es): Antoine Gibelin, Brice Campo, Eric Riguet,
Karim Mhalla

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

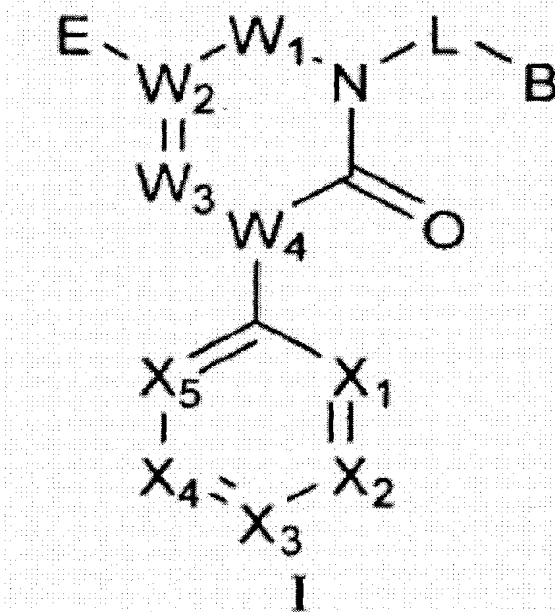
(86) Pedido Internacional: PCT IB2007003660 de 09/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/056257de
15/05/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE TRIAZINADIONA COMO MODULADORES DE RECEPTOR GABA_B".**

SUMÁRIO DA INVENÇÃO



A presente invenção fornece novos compostos de Fórmula I em que W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, B, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, E e L são como definidos aqui; compostos da invenção são receptor de ácido amino butírico gama-subtipo B ("GABA_B"), moduladores alostéricos positivos (realçadores), que são úteis para fornecer métodos de tratar ou prevenir doenças ou distúrbios, incluindo tratamento de ansiedade, depressão, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios cognitivos, espasticidade e rigidez musculoesquelética, dano de medula espinhal, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, paralisia cerebral, dor neuropática e desejo associado com cocaína e nicotina, distúrbio de pânico, distúrbios de estresse pós-traumático, incontinência urinária de urgência, doença de refluxo gastroesofágico, relaxamentos de esfíncter esofágico inferior transitórios, distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O GABA de aminoácido (ácido γ-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro de mamífero adulto e regula muitos processos fisiológicos e psicológicos. GABA age através de duas classes

principais de receptores: receptores GABA_A ionotrópicos (incluindo GABA_C) e receptores GABA_B metabotrópicos (Hill e Bowery, *Nature* **1981**, 290, 149-152; Bormann, J., *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, 21, 16-19). Receptores GABA_B estão presentes na maioria das regiões do cérebro de mamífero sobre terminais pré-sinápticos e neurônios pós-sinápticos, e estão envolvidos na boa modulação de transmissão sináptica inibitória. Devido a sua posição estratégica nas redes neuronais para modular a atividade dos vários sistemas neurotransmissores, receptores GABA_B são um alvo de escolha para agentes farmacológicos destinados a tratar distúrbios dos sistemas nervosos central e periférico (Bettler e outro, *Physiol Rev.* **2004**, 84, 835-867; Cryan e Kaupmann, *Trends Pharmacol Sci.* **2005**, 26, 36-43).

O receptor GABA_B pertence à família de Classe-III de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), como são os receptores para glutamato, Ca²⁺, ferormônios e compostos de sabor putativos (Pin e outro, *Pharmacol. Ther.* **2003**, 98, 325-354). Todos os membros desta família compartilham a característica de um domínio de terminal amino extracelular grande que contém um sítio de ligação de ligando ortostérico assim chamado "Venus Fly-trap" e sete segmentos helicais de transmembrana (7TM) mais um domínio de terminal carboxila intracelular que estão envolvidos na ativação de receptor e acoplamento de proteína G (Bockaert e Pin, *EMBO J.* **1999**, 18, 1723; Galvez e outro, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 13362-13369). Uma característica distinta, entretanto, do receptor GABA_B é que ele opera como um heterodímero de pelo menos duas subunidades homólogas denominadas GABA_{B1} e GABA_{B2} (Kaupman e outro, *Nature* **1997**, 386, 239-246; Gordon e outro, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 7607-7610; Margeta-Mitrovic e outro, *PNAS* **2001**, 98, 14649-14654; Bettler e outro, *Physiol Rev.* **2004**, 84, 835-867). Ligandos de receptor GABA_B ortostérico ligam-se apenas na região Venus flytrap de terminal N da subunidade GABA_{B1}, que sucessivamente ativa a subunidade GABA_{B2} associada do heterodímero. É esta última subunidade que é responsável por acoplamento e ativação de proteína G (Galvez e outro, *EMBO J.* **2001**, 20, 2152-2159; Duthey e outro, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 3236-3241; Pin e outro, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 1565-1572). O efeito re-

sultante é uma inibição da atividade de adenilil ciclase e formação de AMP cíclico subsequente e a modulação de atividade de canais de potássio de retificação interna - inwardly rectifying e canais de cálcio sensíveis à voltagem.

5 Diversos estudos usando camundongos *knock-out* (KO) têm demonstrado o papel do receptor GABA_{B1B2} heterodimérico em diversos distúrbios do CNS. Camundongos desprovidos da subunidade GABA_{B1} exibem ataques apopléticos espontâneos e hiperalgesia (Schuler e outro, *Neuron* **2001**, 31, 47-58). Estas características comportamentais são equiparadas
10 por uma perda de todas as respostas de GABA_B bioquímicas e eletrofisiológicas nestes camundongos KO. Nestes estudos, um comprometimento claro de desempenho de evitação passiva foi também observado indicando processos de memória prejudicados. Camundongos deficientes de GABA_{B1} foram também descobertos ser mais ansiosos do que suas cópias tipo selvagem (Mombereau e outro, *Neuropsychopharmacology* **2004**, 29, 1050-1062).
15 Resultados análogos foram obtidos com camundongos KO de GABA_{B2}, que apresentaram todas as mesmas características comportamentais do que um observado para os camundongos KO de GABA_{B1} (Gassman e outro, *J. Neurosci.* **2004**, 24, 6086-6097). Além disso, foi também mostrado que uma hi-
20 poatividade do sistema GABA foi ligada à espasticidade, epilepsia, ansiedade, estresse, distúrbios do sono, depressão, vício, e dor (Dalvi e Rodgers, *Psychopharmacology* **1996**, 128, 380-397; para uma revisão recente Ong e Kerr, *CNS Drug Dev.* **2005**, 11, 317-334); ao mesmo tempo que ao contrário, uma hiperatividade do sistema GABAérgico foi associada com esquizofrenia
25 (Blum e Mann, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2002**, 5, 159-179).

Baclofeno é um agonista potente e seletivo ao receptor GABA_B e é atualmente um fármaco clínico frequentemente e apenas usado no tratamento de espasticidade e rigidez (Montane e outro, *Neurology* **2004**, 63, 1357-1363). Além disso, todos os agentes farmacológicos eficazes usados
30 para tratar distúrbio de pânico aumentam a transmissão sináptica de GABA e ansiolíticos e antidepressivos que carecem de atividade de GABA não são eficazes em distúrbios de pânico. Baclofeno foi mostrado ser significante-

mente eficaz na redução do número de ataques de pânico e sintomas de ansiedade como estimado com a escala de ansiedade de Hamilton, Escala Zung, e subescala de nervosismo Katz-R (Breslow e outro, *Am. J. Psychiatry* **1989**, 146, 353-356). Drake e co-trabalhadores, hipotetizam que baclofeno seria um tratamento eficaz no manejo sintomático de veteranos com distúrbio de estresse pós-traumático crônico (PTSD). Seus resultados demonstraram que a terapia, bem tolerada, resultou em melhoras significantes dos sintomas totais de PTSD e depressão co-morbida e ansiedade em pacientes com PTSD crônico devido a combate (Drake e outro, *Ann. Pharmacother.* **2003**, 37, 1177-1 181). Mais recentemente, um estudo voltado para o efeito de baclofeno sobre a inibição pré-pulso (PPI) da resposta a sobressalto acústico (ASR), propôs receptores GABA_B como novos alvos putativos na terapia farmacológica de distúrbios psicóticos (Bortalo e outro, *Psychopharmacology* **2004**, 171, 322-330). Apesar da demonstração de baclofeno como sendo uma ferramenta terapêutica potencial para o tratamento de distúrbios tais como ansiedade e espasticidade, seu uso foi limitado devido a sua pobre penetração na barreira hematoencefálica, duração de ação muito curta, propriedade de relaxamento muscular, efeitos colaterais sedativos e hipotérmicos, bem como tolerância crescente de pacientes (Hefferan e outro, *Neuroscience Letters* **2006**, 403, 195-200).

Uma nova possibilidade de desenvolver compostos seletivos que agem em GPCRs é identificar moléculas que agem através de mecanismos alostéricos, modulando o receptor por ligação a um sítio diferente do sítio de ligação ortostérico altamente conservado. Este conceito tem assumido uma maior importância na farmacologia de receptores de família III em geral. Por exemplo, moduladores alostéricos foram descritos para receptores de leitura de Ca²⁺ (Nemeth e outro, USP 6.031.003), para receptores de glutamato metabotrópicos (revisados em Mutel, *Expert Opin. Ther. Patents* 12:1-8, 2002; Ritzen, Mathiesen e Thomsen, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 97:202-13, 2005), e mais recentemente para receptores GABA_B (Urwyler e outro, *Mol. Pharmacol.* 2001, 60, 963-971; WO 2005/094828; WO 2006/001750; WO 2006/063732; WO 2006/048146; WO 2006/07486; WO

2006/136442; WO 2007/014843; US 2007/027204; WO 2007/073297; WO 2007/073298; WO 2007/073299; WO 2007/073300). Estes ligandos não ativam o receptor por si próprios, porém, por exemplo no caso do receptor GABA_B, aumentam a potência de GABA na presença deste agonista endógeno (Pin e outro, Mol. Pharmacol. 2001, 60, 881-884; Urwyler e outro, Neuropharmacol. 2005, 48, 343-353). Análises mutacionais têm demonstrado inequivocadamente que a ligação de moduladores alostéricos positivos de receptor GABA_B conhecidos não ocorre no sítio ortostérico, porém em vez de em um sítio alostérico dentro das sete regiões de transmembrana da subunidade GABA_{B2} pelo menos para CGP7930 (Binet e outro, J Biol. Chem. 2004, 279, 29085-29901).

Como um princípio terapêutico, moduladores alostéricos positivos são esperados ter diversas vantagens sobre compostos que agem como agonistas ortostéricos, porque eles são apenas eficazes na presença da *lige* endógena e portanto agem de acordo com neurotransmissão fisiológica em sua organização temporal e espacial. Agonistas ortostéricos, por outro lado, ativam receptores independentemente de atividade sináptica, possivelmente resultando em efeitos colaterais indesejáveis.

Cryan e co-trabalhadores sugeriram em um estudo recente, usando GS39783 (N,N'-Diciclopentil-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidina-4,6-diamina), que uma modulação positiva de receptores GABA_B pode servir como uma nova estratégia terapêutica para o desenvolvimento de ansiolíticos com um melhor perfil de efeito colateral quando comparado a baclofeno (Cryan e outro, J. Pharm. Exp. Therap. 2004, 310, 952-963). Eles mostraram que GS39783 é ativo em modelos de ansiedade tais como labirinto positivo elevado (rato), labirinto zero elevado (camundongos e ratos), e os testes de hipertermia induzida por estresse (camundongos). Além disso, como suposto para um modulador alostérico positivo que não tem qualquer efeito sobre a atividade de receptor na ausência de GABA, porém realça alostericamente a afinidade do receptor GABA_B para o GABA endógeno, nenhum efeito colateral sobre a atividade locomotora, teste "*rotarod*", temperatura corporal e teste de tração foi observado para doses variando de 0,1 a 200 mg/kg, p.o. Em

comparação baclofeno apresentou aqueles efeitos colaterais mesmo em doses eficazes em modelos de ansiedade. Em conclusão, aqueles dados sugerem que GS39783, e moduladores alostéricos positivos de receptores GABA_B em geral, são ansiolíticos úteis e inovativos sem efeitos colaterais associados com baclofen. Um exemplo interessante do uso de tais compostos em estudos pré-clínicos foi feito para CGP7930 e GS39783 para o tratamento de Doença de Refluxo Gastroesofágico (GERD) e autoadministração de cocaína em ratos, onde aqueles compostos foram descobertos ativos (Smith e outro, *Psychopharmacology* 2004, 173, 105-1 U; WO 03/090731).

Recentemente as 3,3'-diarilpropil-1-ariletilaminas e 3-aril propil-1-ariletilamina foram relatadas como uma nova classe de moduladores de receptor GABA_B visto que elas potencializam respostas induzidas por baclofeno no cérebro (Kerr e outro, *Aust. J. Chem.* 2006, 59, 445-456) e elas modulam ambos os receptores GABA_B pré- e pós-sinápticos em fatias de cérebro de rato (Ong e outro, *Eur. J. Pharm.* 2005, 507, 35-42).

Publicações de Patente DE 10255416 e WO9730980 descrevem derivados de triazinadionas tendo propriedades herbicidas. Estas triazinadionas são também descritas no campo de fungicida (EP0438717), crescimento de protozoário (EP0232932, WO00006172), ligação a PPAR- α e - γ (FR02866339), inibidores de P2X7 (US25288288, WO04058270) e inibidores de produção de IL-5 (WO09902505).

Nenhum dos compostos especificamente descritos é estruturalmente relacionado aos compostos da presente invenção. Foi atualmente surpreendentemente descoberto que os compostos de Fórmula geral I exibem atividade potente e seletividade sobre o receptor GABA_B.

A presente invenção refere-se a um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores de GABA_B.

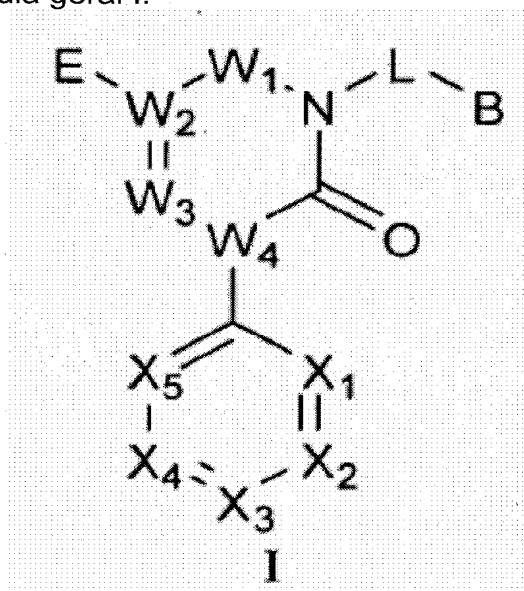
FIGURA

A Figura A representa a capacidade de 10 μ M do Composto **4.02** aumentar a ligação de [GTP γ ³⁵S] em membranas de cérebro de rato

induzida por 15 μ M de Baclofeno, um agonista de receptor GABA_B, sem ter um efeito sobre si próprio.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, são fornecidos novos compostos da Fórmula geral I:



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos, em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

Y é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR⁴)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR⁴C(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -

- $(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^2R^3$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^2)R^3$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^1)R^3$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila, heterocicloalquila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de hetero-
- 5 cicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1-5 grupos halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)alquila$, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;
- R^1 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_3-C_7)cicloalquila$, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-C(=O)R^5$; R^5 é selecionado de $-(C_1-C_6)alquila$, e $-(C_6-C_{10})arila$;
- 15 R^2 , R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, $-(C_1-C_6)alquilhalo$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)alquila$, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquilalquila$, $-O(arila)$, $-O(heteroarila)$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes; em que opcionalmente substituintes de R^2 , R^3 , R^4 são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;
- 20 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em $-CR^6=$, $-N=$;
- 25 R^6 é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, halo- $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_0-C_6)alquilOR^7$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{10})NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilSR^8$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8C(=O)R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8C(=O)_2R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8S(=O)_2R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{10}C(=O)NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^8$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^8$, -
- 30

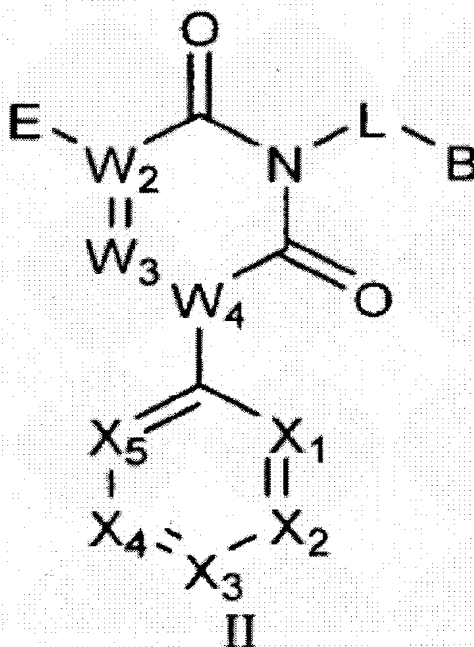
$(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^8$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^7$, $-(C_1-C_6)alquilC(=O)NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^8)R^9$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^7)R^9$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes
5 são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)alquila$, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$
10 ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;
 R^7 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_3-C_7)cicloalquila$, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-C(=O)R^{11}$; R^{11}
15 é selecionado de $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_7)cicloalquila$ e $-(C_6-C_{10})arila$;
 R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, $-(C_1-C_6)alquilhalo$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio,
20 $-CN$, $-(C_1-C_6)alquila$, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquilalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes; é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, halo- $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_0-C_6)alquilOR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{15})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^{13})R^{14}$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^{13})R^{14}$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para

- formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -
- 5 O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;
- R¹² em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, -C(=O)R¹⁶;
- 10 R¹⁶ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;
- R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila,
- 15 alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila; -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;
- 20 Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -CF= serão excluídos da invenção;
- Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:
- 4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 25 4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 30 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

- 4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 5 4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;
- 10 W_1 e W_3 são cada qual independentemente selecionado de -N= ou -C(=O);
 W_2 e W_4 são cada qual independentemente selecionado de -C= ou -N-;
L é independentemente selecionado de uma -((C₁-C₅)alquil-Q_m)- substituída por 1-6 T;
m é 0 ou 1;
- 15 T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹⁷, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR²⁰)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilSR¹⁸, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸C(=O)R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, -
- 20 (C₀-C₆)alquilNR¹⁸S(=O)₂R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilNR²⁰C(=O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R¹⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R¹⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R¹⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹⁷, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=NR¹⁸)R¹⁹, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹⁷)R¹⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para
- 25 formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila))
- 30 ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

- R^{17} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})$ arilalquila, $-C(=O)R^{21}$; R^{21} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;
- R^{18} , R^{19} e R^{20} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5
- substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;
- Q é $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(=O)-$, $-NR^{22}C(=O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(=O)_2-$; R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;
- Qualquer N pode ser um N-óxido.

Compostos restritos da presente invenção de Fórmula I são compostos de Fórmula II representados abaixo



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos,

em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-

- 5 C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S:

- 10 Y é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR¹C(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila: em que opcionalmente dois substituintes são combinados
- 20 aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -
- 25 N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

- R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é
- 30 selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;

R², R³ e R¹ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, hete-

- rocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -
- 5 N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes: em que opcionalmente substituintes de R², R³, R⁴ são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;
- X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -CR⁶=, -N=;
- 10 R⁶ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR⁷, -(C₀-C₆)alquilNR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilSR⁸, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR⁷, -(C₁-C₆)alquilC(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=NR⁸)R⁹, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR⁷)R⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes
- 20 são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila) independentes;
- R⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R¹¹; R¹¹
- 30 é selecionado de -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

- R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$. $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;
- E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, NO_2 , $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)alquilOR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{15})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^{13})R^{14}$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^{13})R^{14}$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;
- R^{12} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-C(=O)R^{16}$;
- R^{16} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-C_{10})arila$;
- R^{13} , R^{14} e R^{15} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila,

alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes:

Quando E for -H os compostos para os quais X_3 não é CH= ou -CF= serão excluídos da invenção;

Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

- 10 4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 15 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 20 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 25 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila:

W_3 é selecionado de -N= ou -C(=O);

W_2 e W_4 são cada qual independentemente selecionado de -C= ou -N=;

L é independentemente selecionado de uma $-(C_1-C_5)alquil-Q_m$ - substituída por 1-6 T;

m é 0 ou 1;

- T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinila, halo- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilO¹⁷, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquil-C(=NR²⁰)NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilSR¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸C(=O)R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸S(=O)₂R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR²⁰C(=O)NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilS(=O)R¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilS(=O)₂R¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilS(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=O)R¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=O)OR¹⁷, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=O)NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=NR¹⁸)R¹⁹, ou $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=NOR¹⁷)R¹⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{aril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilarila, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilheteroarila, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilarila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilheteroarila})$ independentes;
- R¹⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ arilalquila, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$; R²¹ é selecionado de hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquila, e $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arila;
- R¹⁸, R¹⁹ e R²⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinila, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{aril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquila})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})(\text{arila})$ independentes;

- C_6 alquilS(O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados
- 5 aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico: em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -
- 10 N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;
- R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é
- 15 selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;
- R², R³ e Rⁱ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -
- 20 CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes; em que opcionalmente R², R³, R⁴ substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;
- 25 X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -CR⁶=, -N=;
- R⁶ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-
- 30 C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR⁷, -(C₀-C₆)alquilNR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilSR⁸, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, -(C₀-

- C_6)alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)OR⁷, $-(C_1-C_6)$ alquilC(=O)NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=NR⁸)R⁹, ou $-(C_0-C_6)$ alquilC(=NOR⁷)R⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-C_3)$ alquilarila, $-O(C_1-C_3)$ alquilheteroarila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;
- R⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})$ arilalquila, $-C(=O)R^{11}$; R¹¹ é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-C_{10})$ arila:
- R⁸, R⁹ e R¹⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;
- E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)$ alquilOR¹², $-(C_0-C_6)$ alquilNR¹³R¹⁴, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{15})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{13}R^{14}$.

- $-(C_0-C_6)\text{alquil}C(=NR^{13})R^{14}$, ou $-(C_0-C_6)\text{alquil}C(=NOR^{13})R^{14}$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_0-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_3-C_7)\text{cicloalquila}$, $-O(\text{arila})$, $-O(\text{aril})-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(\text{heteroarila})$, $-O(\text{heteroaril})-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(C_1-C_3)\text{alquilarila}$, $-O(C_1-C_3)\text{alquilheteroarila}$, $-N((C_0-C_6)\text{alquila})_2$, $-N((C_0-C_6)\text{alquil})((C_0-C_3)\text{alquilarila})$ ou $-N((C_0-C_6)\text{alquil})((C_0-C_3)\text{alquilheteroarila})$ independentes;
- 10 R^{12} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquenila}$, $-(C_3-C_7)\text{cicloalquila}$, $-C(=O)R^{16}$; R^{16} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_3-C_7)\text{cicloalquila}$ e $-(C_6-C_{10})\text{arila}$; R^{13} , R^{14} e R^{15} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_3-C_6)\text{cicloalquila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquenila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquinila}$, $-(C_1-C_6)\text{alquilhalo}$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_0-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_3-C_7)\text{cicloalquilalquila}$, $-O(\text{arila})$, $-O(\text{aril})-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(\text{heteroarila})$, $-O(\text{heteroaril})-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-N((C_0-C_6)\text{alquila})_2$, $-N((C_0-C_6)\text{alquil})((C_3-C_7)\text{cicloalquila})$ ou $-N((C_0-C_6)\text{alquil})(\text{arila})$ independentes;
- 20 Quando E for -H os compostos para os quais X_3 não é $CH=$ ou $CF=$ serão excluídos da invenção; Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:
- 25 4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila, 4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
- 30 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

- 5 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

- 10 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;

L é independentemente selecionado de uma $-(C_1-C_5)\text{alquil}-Q_m$ - substituída por 1-6 T;

m é 0 ou 1;

- 15 T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_3-C_6)\text{cicloalquila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquenila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquinila}$, halo- $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilOR}^{17}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquil}-C(=NR^{20})NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilSR}^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}C(=O)R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}C(=O)_2R^{19}$, -
- 20 $(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}S(=O)_2R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{20}C(=O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilS}(=O)R^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilS}(=O)_2R^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilS}(=O)_2NR^{18}R^{19}$, -
- $(C_0-C_6)\text{alquilC}(=O)R^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=O)OR^{17}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=O)NR^{18}R^{19}$, -
- $(C_0-C_6)\text{alquilC}(=NR^{18})R^{19}$, ou $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=NOR^{17})R^{19}$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio. -
- 25 CN , $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_0-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_3-C_7)\text{cicloalquila}$, $-O(\text{arila})$, $-O(\text{aril})$ -
- 30 $(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(\text{heteroarila})$, $-O(\text{heteroaril})-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(C_1-C_3)\text{alquilarila}$, $-O(C_1-C_3)\text{alquilheteroarila}$, $-N((C_0-C_6)\text{alquil})((C_0-C_3)\text{alquilarila})$ ou $-N((C_0-C_6)\text{alquil})((C_0-C_3)\text{alquilheteroarila})$ independentes;

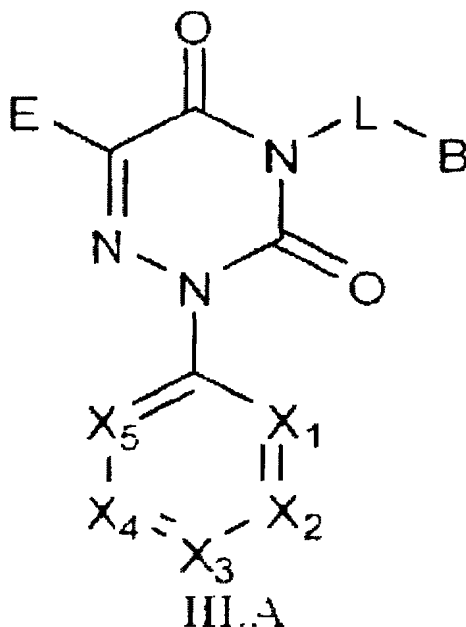
R^{17} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})$ arilalquila, $-C(=O)R^{21}$; R^{21} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

R^{18} , R^{19} e R^{20} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

Q é $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(=O)-$, $-NR^{22}C(=O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, ou $-S(=O)_2-$; R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

Compostos mais preferidos da presente invenção de Fórmula III são compostos de Fórmula III.A



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos,

em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

Y é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR⁴)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR⁴C(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;

R², R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, hete-

rocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila; $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(heteroarila)$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes; em que opcionalmente substituintes de R^2 , R^3 , R^4 são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -

10 $CR^6=$, $-N=$;

R^6 é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)alquilOR^7$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{10})NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilSR^8$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8C(=O)R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8C(=O)_2R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8S(=O)_2R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{10}C(=O)NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^8$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^8$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^8$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^7$, $-(C_1-C_6)alquilC(=O)NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^8)R^9$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^7)R^9$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila))$ independentes;

R^7 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)cicloalquila$, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-C(=O)R^{11}$; R^{11} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)cicloalquila$ e $-(C_6-C_{10})arila$;

- R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, 5 $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;
- E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, 10 NO_2 , $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)alquilOR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^I$ $^3C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, 15 $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{13}R^{14}$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicyclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, uma $-(C_1-C_6)$ alquila opcionalmente substituída, $-O(C_0-C_6)alquila$, 20 $-O(C_3-C_7)cicloalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;
- R^{12} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)alquenila$, 25 $-(C_3-C_7)cicloalquila$, $-C(=O)R^{16}$;
- R^{16} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)cicloalquila$ e $-(C_6-C_{10})arila$;
- R^{13} , R^{14} e R^{15} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, $-(C_1-C_6)alquilhalo$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-$
- 30

C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -CF= serão
5 excluídos da invenção;

Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

10 4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

15 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

20 4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;

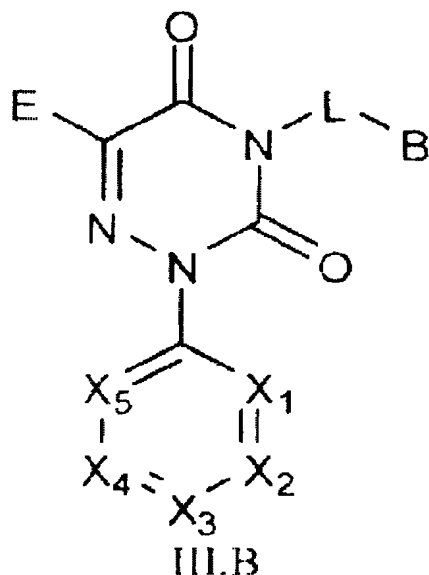
25 L é independentemente selecionado de uma -(C₁-C₅)alquil-Q_m- substituída por 1-6 T;

m é 0 ou 1;

T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹⁷,

30 -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR^{2d})NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilSR¹⁸, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸C(=O)R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, -

- $(C_0-C_6)alquilNR^{18}S(=O)_2R^{19}$. $-(C_0-C_6)alquilNR^{20}C(=O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{18}$. $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{18}$. $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{18}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{17}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{18}R^{19}$. $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^{18})R^{19}$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^{17})R^{19}$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila. arila: em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN. $-(C_1-C_6)alquila$. $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)$ - $(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$. $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila))$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila))$ independentes;
- R^{17} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_3-C_7)cicloalquila$, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-C(=O)R^{21}$: R^{21} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_7)cicloalquila$, e $-(C_6-C_{10})arila$;
- R^{18} , R^{19} e R^{20} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, $-(C_1-C_6)alquilhalo$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila: qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)alquila$, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquilalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)(C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;
- Q é $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(=O)-$, $-NR^{22}C(=O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(=O)_2-$; R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)alquila$, e $-(C_6-C_{10})arila$:
- Qualquer N pode ser um N-óxido.
- Compostos mais preferidos da presente invenção de Fórmula III são compostos de Fórmula III.B



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos, em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S:

Y é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR¹C(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído

- por 1 a 5 grupos halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquila}$, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{aril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquila}$, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquila}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alquilarila}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alquilheteroarila}$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquila})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilarila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilheteroarila})$ independentes;
- R^1 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenila}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquila}$, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{arila}$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(\text{C}_7-\text{C}_{10})\text{arilalquila}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$; R^5 é selecionado de hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, e $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{arila}$;
- R^2 , R^3 e R^1 cada qual independentemente é hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquila}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenila}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquinila}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilhalo}$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquilalquila}$, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquila})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})(\text{arila})$ independentes; em que opcionalmente substituintes de R^2 , R^3 , R^1 são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;
- X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em $-\text{CR}^6=$, $-\text{N}=$;
- R^6 é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, uma opcionalmente substituída $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquila}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenila}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquinila}$, halo- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquila}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilOR}^7$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilNR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilSR}^8$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilNR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilNR}^8\text{C}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilNR}^8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilNR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilS}(=\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilS}(=\text{O})_2\text{R}^8$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilS}(=\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilC}(=\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquilC}(=\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilC}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído

- por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes:
- 5 R⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R¹¹; R¹¹ é selecionado de -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;
- 10 R⁸, R⁹ e R¹⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -
- 15 O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;
- E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹², -(C₀-C₆)alquilNR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR¹³R¹⁴; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos
- 25 halogênio, -CN, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;
- 30 R¹² em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, -C(=O)R¹⁶;

R^{16} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-C_{10})$ arila;

R^{13} e R^{14} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio. $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

Quando E for $-H$ os compostos para os quais X_3 não é $CH=$ ou $-CF=$ serão excluídos da invenção;

Quando E for $-H$ os compostos para os quais X_3 não é $-CH=$ ou $-CF=$ serão excluídos da invenção;

Quando E for $-CN$ os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;

L é independentemente selecionado de uma $-(C_1-C_5)\text{alquil}-Q_m$ - substituída por 1-6 T;

5 m é 0 ou 1;

T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$;

Q é $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(O)-$, $-NR^{22}C(=O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(O)_2-$;

10 R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)\text{alquila}$. e $-(C_6-C_{10})\text{arila}$;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

Outros compostos preferidos da presente invenção são compostos de Fórmula I selecionados dos seguintes exemplos:

- 15 N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(5-(4-(4-Clorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida. N-(3-(4-benzidril-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(5-(4-(4-nitrobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida. N-(5-(4-(3,4-diclorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cianobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida,
- 20
- 25
- 30

N-(3-(4-benzil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzoato de metila, N-(3-(4-(naftalen-1-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-bromobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-benzil-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-6-metil-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metil-4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Ciclopentilpiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-difluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-

(2,4-difluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metil-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metil-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-metoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. 3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N-metilbenzamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. 4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)metanossulfonamida, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 1-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-3-metilureia. N-(3-(4-(6-Cloropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)piridin-3-il)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(6-metilpiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)piridin-3-il)acetamida. 4-(4-clorobenzil)-2-(4-flúor-2-metoxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-metoxietil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-

diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(trifluorometóxi)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,3-dimetoxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(morfolinometil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(2-metoxietil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-oxopropil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobenzil)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-fluorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 2-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila, 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-flúor-2-(hidroximetil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,4-diclorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-benzil-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(bifenil-3-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometóxi)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(bifenil-4-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-benzil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-

- hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(6-metóxi-4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Ciclopentilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(piridin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(2,6-difluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-fluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,5-difluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,3-difluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2-fluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(3,4-difluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-6-metóxi-2-

- fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metóxi-4-(3-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-2-fenil-4-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. 6-metóxi-2-fenil-4-(3-(trifluorometóxi)benzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,5-difluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Cloro-3-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(2,4-diflúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-flúor-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona. 4-(4-benzoilbenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona. N-(4-((6-metóxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, N-(3-(4-(furo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(benzo[d]oxazol-6-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 3-((6-metóxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzonitrila, 4-((6-metóxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzonitrila, N-(3-(4-((7-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-(hidroximetil)benzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-((6-Cloro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona. 6-metóxi-2-fenil-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(2,4-diclorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-((6-(dietilamino)piridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((5-Clorotiofen-2-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-

- triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-((2,3-diidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida,
- 5 N-(3-(4-((4-flúor-2,3-diidrobenezofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-flúor-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-((2-etilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-
- 10 Cianobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(6-metóxi-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-((6-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(dimetilamino)-3-fluorobenzil)-6-
- 15 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metilindolin-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(2-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((4-flúor-2,3-diidrobenezofuran-7-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
- 20 2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-((5-isopropilpiridin-2-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,5-diflúor-4-
- 25 metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-
- 30 4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(5-(4-((2,3-diidrobenezofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-

- 4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-(2,4-diflúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, 6-metóxi-4-fenetil-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-3-metoxipropanamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-(4-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorofenetil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(3,4-dimetoxifenetil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-(3-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-(4-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorofenetil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metóxi-4-(3-metoxifenetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-benzil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-diflúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4,5-diflúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-fenetil-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((6-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(3-metoxibenzil)-3,5-dioxo-

4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(2,4-difluor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(l-metilindolin-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(6-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(dimetilamino)-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-difluor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 6-metóxi-2-fenil-4-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 2-(2-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrila, N-(5-(4-(4-Cianobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(2-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Ciano-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(6-Cianopiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(benzofuran-5-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorofenetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3-Cloro-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(pirrolidin-l-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-flúor-4-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,6-difluor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(3-(metoximetil)benzil)-3,5-dioxo-

4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(furo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(2-flúor-5-(metoximetil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-5-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(5-(4-(3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((2-metil-2H-indazol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((2,3-diidrobenzofuran-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((2,3-diidrobenzofuran-4-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Ciano-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-fenetil-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-

- diclorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida. N-(5-(4-(3-(dimetilamino)-4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.
- 5 N-(5-(4-((2,2-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida. 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona. N-(5-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(4-(benzo[d]isoxazol-6-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.
- 10 N-(5-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida. N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-flúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.
- 15 N-(5-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-difluorofenetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida.
- 20 N-(3-(4-((5-flúor-6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-cloro-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-diflúor-5-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida.
- 25 N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.
- 30 N-(2-Cloro-5-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-2-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-

fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-2-(dimetilamino)benzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-
 Cloro-5-(4-(3-(dimetilamino)-4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-
 1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-benzil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-
 5 di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-Clorofenil)acetamida, N-(5-(4-(2-
 (dimetilamino)-4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
 2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-
 5-(4-(3-flúor-4-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-
 10 triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-(dimetilamino)benzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida.
 N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-
 hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-diclorobenzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida,
 15 N-(2-Cloro-5-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-
 hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-
 (trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-
 2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(6-metóxi-4-(3-metoxibenzil)-3,5-dioxo-
 4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-((2,3-
 20 diidrobenezofiran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
 2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(3,4-diflúor-2-metoxibenzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-
 Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-
 Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-
 25 1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-isopropoxibenzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida,
 N-(2-Cloro-5-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-
 hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-
 isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-
 30 fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-
 dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-
 hidroxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-

fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida,
 N-(5-(4-((3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-
 di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-
 5 4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-
 il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-
 dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-4-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-
 Ciano- 3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-
 2-fluorofenil)acetamida, 4-(3,4-diclorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-
 10 triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Cloro-2-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-
 3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-(4-
 Cloro-2-flúor-3-metoxibenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-
 3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-bromo-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-
 di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-
 15 isopropil-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-
 il)fenil)acetamida, 2-(4-fluorofenil)-4-(4-isopropil-3-metoxibenzil)-6-metóxi-
 1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Cloro-3-(pirrolidin-1-il)benzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida,
 N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-
 20 hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-diflúor-3-
 isopropoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-
 fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-
 dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-
 Ciano-2-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
 25 2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-2-(4-
 fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Cloro-3-
 morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-
 fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3-(dimetilamino)-4-(trifluorometil)benzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-
 30 (4-Cloro-3-metoxibenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-
 diona, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-
 di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-

(metoximetil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((6-Cloro-5-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida. N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-isopropil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-etil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(6-butil-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 2-(6-bromo-4-(4-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-(2-metoxietóxi)-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(2-metoxietóxi)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(metilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-etóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-bromo-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-isopropóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-bromo-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de metila, 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de isopropila, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-

1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-(2-metoxietóxi)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

5 A presente invenção refere-se aos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis de compostos da Fórmula I e composições dos compostos com excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção refere-se a um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano. o tratamento
10 ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos positivos de GABA_B.

A presente invenção refere-se a um método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central e periférico selecionados do grupo consistindo em: ansiedade, depressão, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios cognitivos, espasticidade e rigidez musculoesquelética, dano de me-
15 dula espinhal, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, paralisia cerebral, dor neuropática e desejo associado com cocaína e nicotina, distúrbio de pânico, distúrbios de estresse pós-traumático, incontinência urinária de urgência ou distúrbios gastrointestinais.

20 A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas que fornecem de cerca de 0.01 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose unitária. As composições podem ser administradas por qualquer via adequada. Por exemplo oralmente na forma de cápsulas, etc., parenteralmente na forma de soluções para injeção, topicamente na forma de unguentos ou loções,
25 ocularmente na forma de colírios, retalmente na forma de supositórios, intranasalmente ou transcutaneamente na forma de sistema de distribuição como emplastos.

As formulações farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na técnica; a natureza da composição farmacêutica empregada dependerá da rotina desejada de administração. A
30 dose diária total habitualmente varia de cerca de 0,05 -2000 mg.

Definições

Os seguintes termos e expressões contidos aqui são definidos como segue:

Como usado aqui, o termo "**cerca de**" refere-se a uma faixa de valor de $\pm 10\%$ de um valor especificado. Por exemplo, a frase "cerca de 30 mg" inclui $\pm 10\%$ de 30, ou de 27 a 33 mg.

Como usada aqui, uma faixa de valores na forma "**x-y**" ou "**x a y**" ou "**x até y**", inclui números inteiros x, y e os números inteiros no intervalo entre eles. Por exemplo, a frase "1-6" ou "1 a 6" ou "1 até 6" destina-se a incluir os números inteiros 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Estruturas preferidas incluem cada número inteiro individual na faixa, bem como qualquer subcombinação de números inteiros. Por exemplo, números inteiros preferidos para "1-6" podem incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5 ou 2-6, etc.

Como usado aqui, "**composto estável**" ou "**estrutura estável**" refere-se a um composto que é suficientemente forte para sobreviver ao isolamento em um grau útil de pureza de uma mistura reacional e preferivelmente capaz de formulação em um agente terapêutico eficaz.

Como usada aqui, a especificação "**C**" significa 1 átomo de carbono.

Como usado aqui, no caso onde um subscrito é o número inteiro "**0**" (zero), o grupo ao qual o subscrito refere-se indica que o grupo está ausente, isto é existe uma ligação direta entre os grupos.

"**Halogênio**" inclui átomos tais como flúor, bromo, cloro e iodo.

Como usado aqui, o termo "**alquila**" refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentila, isopentila, neopentila, 1-etilpropila, 3-metilpentila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, hexila, etc. A porção alquila de grupos contendo alquila, tais como grupos alcóxi, alcóxicarbonila e alquilaminocarbonila, tem o mesmo significado como alquila definida acima.

Como usado aqui, o termo "**alquenila**" refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificado de 2 a 6 átomos de carbono

tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Uma designação "C₂-C₆ alquenila" refere-se a um radical alquenila contendo de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem, porém não são limitados a, etenila, propenila, isopropenila, alila, butenila, pentenila, 2,4-
 5 pentanodienila, etc.

Como usado aqui, o termo "**alquinila**" refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificado de 2 a 6 átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Uma designação "C₂-C₆ alquinila" refere-se a um radical alquenila contendo de 2 a 6 átomos de
 10 carbono. Exemplos incluem, porém não são limitados a, etinila, propinila, butinila, pentinila, etc.

O termo "**Arila**" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído contendo pelo menos um anel aromático insaturado. Exemplos e valores adequados do termo "arila" são fenila, naftila, 1,2,3,4.-tetraidronaftila, indila, indenila e similares.
 15

"**Arilalquila**" inclui grupo (C₆-C₁₀)aril-(C₁-C₃)alquila tal como grupo 2-etil-fenila, grupo 3-etil-fenila, grupo 4-propil-fenila, grupo 2-propil-fenila, grupo 3-propil-fenila, grupo 2-metil-naftila, grupo 4-metil-naftila ou similares.

20 "**Alquilarila**" inclui grupo (C₁-C₃)alquil-(C₆-C₁₀)arila tal como grupo benzila, como grupo fenil-etila, fenil-propila, grupo naftil-2-metila ou similares.

Neste relatório descritivo, a menos que relatado de outra maneira, o termo "**alquilhalo**" significa um grupo alquila como definido acima, substituído por um ou mais halogênios. O termo "C₁-C₆-alquilhalo" pode incluir, porém não é limitado a fluoroetila, difluorometila, trifluorometila, fluoroetila, difluoroetila, bromoetila e similares. O termo "O-C₁-C₆-alquilhalo" pode incluir, porém não é limitado a fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, fluoroetoxi e similares.
 25

30 "**Heteroátomo**" inclui átomos tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre.

No relatório descritivo, a menos que relatado de outra maneira, o termo "**Heteroarila**" refere-se a um sistema de anel aromático, insaturado monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente de O, N ou S para formar um

5 anel tal como furila (anel de furano), benzofuranila (anel de benzofurano), tienila (anel de tiofeno), benzotiofenila (anel de benzotiofeno), pirrolila (anel de pirrol), imidazolila (anel de imidazol), pirazolila (anel de pirazol), tiazolila (anel de tiazol), isotiazolila (anel de isotiazol), triazolila (anel de triazol), tetrazolila (anel de tetrazol), piridila (anel de piridina), pirazinila (anel de pirazina),

10 na), pirimidinila (anel de pirimidina), piridazinila (anel de piridazina), indolila (anel de indol), isoindolila (anel de isoindol), benzoimidazolila (anel de benzoimidazol), grupo purinila (anel de purina), quinolila (anel de quinolina), ftalazinila (anel de ftalazina), naftiridinila (anel de naftiridina), quinoxalinila (anel de quinoxalina), cinolila (anel de cinolina), pteridinila (anel de pteridina), oxazolila (anel de oxazol), isoxazolila (anel de isoxazol), benzoxazolila (anel de benzoxazol), benzotiazolila (anel de benzotiazol), furazanila (anel de furazano), benzotriazolila (anel de benzotriazol), imidazopiridinila (anel de imidazopiridina), pirazolopiridinila (anel de pirazolopiridina), 2,3-diidrobenzofuranila (anel de 2,3-diidrobenzofurano) e similares.

20 "**Heteroarilalquila**" inclui grupo heteroaril-(C₁-C₃)alquila, em que exemplos de heteroarila são os mesmos como aqueles ilustrados na definição acima, tais como grupo 2-metil-furila, grupo 3-metil-furila, grupo 2-metil-tienila, grupo 3-metil-tienila, grupo 1-metil-imidazolila, grupo 2-metil-imidazolila, grupo 2-metil-tiazolila, grupo 2-metil-piridila, grupo 3-metil-piridila,

25 grupo 1-metil-quinolila ou similares.

"**Alquilheteroarila**" inclui grupo (C₁-C₃)alquil-heteroarila, em que exemplos de heteroarila são os mesmos como aqueles ilustrados na definição acima, tais como grupo 2-furilmetila, grupo 3-furilmetila, grupo 2-tienilmetila, grupo 3-tienilmetila, grupo 1-imidazolilmetila, grupo 2-imidazolilmetila, grupo 2-tiazolilmetila, grupo 2-piridilmetila, grupo 3-piridilmetila, grupo 1-quinolilmetila ou similares.

30

Neste relatório descritivo, a menos que relatado de outra maneira, o termo "**heterocíclico**" (ou "**heterociclo**") significa um anel de 5 ou 6 membros contendo um ou mais átomos independentemente selecionados de N, O, ou S, inclui anéis monocíclicos ou bicíclicos igualmente que podem ser saturados ou insaturados.

"**Heterocicloalquila**" inclui grupo heterocicloalquil- C_1 - C_3 -alquila, em que Exemplos de heterociclo são os mesmos como aqueles ilustrados na definição acima tais como morfolina, piperazina, metilpiperazina, piperidina, dioxano e similares.

O termo "**cicloalquila**" significa carbociclos contendo nenhum heteroátomos, inclui carbociclos saturados mono-, bi-, e tricíclicos, bem como sistemas de anel fundidos. Tais sistemas de anel fundidos podem incluir sobre o anel que é parcialmente ou totalmente insaturado tal como um anel de benzeno para formar sistemas de anel fundidos tais como carbociclos fundidos a benzo. Cicloalquila inclui tais sistemas de anel fundidos como sistemas de anel espirofundidos. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopentila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, decaidronaftaleno, adamantano, indanila, fluorenila, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno e similares.

O termo "**cicloalquenila**" refere-se a uns carbociclos que incluem em mono- e bi-carbociclos, bem como anel fundido, tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de cicloalquenila incluem 1,2,3,4,4a,5,6,7-octa-hidronaftaleno, 2,3,5,6,7,7a-hexa-hidro-1H-indeno, 2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-indeno e similares.

"**Solvato**" refere-se a um complexo de estoiquiometria variável formado por um soluto (por exemplo um composto de Fórmula I) e um solvente. O solvente é um solvente farmaceuticamente aceitável como água preferivelmente; tal solvente não pode interferir com a atividade biológica do soluto.

"**Opcionalmente**" significa que os evento(s) subsequentemente descrito(s) podem ou não ocorrer, e inclui tanto evento(s), que ocorrem, quanto eventos que não ocorrem.

O termo "**substituído**" refere-se à substituição com os substituintes ou substituinte designado, múltiplos graus de substituição sendo permitidos a menos que de outra maneira relatado.

SÍNTESE

5 Compostos de Fórmula geral I podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica de síntese orgânica como mencionado em parte pelos seguintes esquemas de síntese. Em todos os esquemas descritos abaixo, é bem entendido que grupos de proteção para grupos sensíveis ou reativos são empregados onde necessário de acordo com princípios gerais de química. Grupos de proteção são manipulados de acordo com métodos padrão de síntese orgânica (T.W. Green e P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese de composto usando métodos que são facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. A seleção de processo bem como as condições de reação e ordem de sua execução devem ser consistentes com a preparação de compostos de Fórmula I.

O composto de Fórmula I pode ser representado como uma mistura de enantiômeros, que pode ser resolvida nos R- ou S-enantiômeros puros individuais. Se por exemplo, um enantiômero particular do composto de Fórmula I for desejado, ele poderá ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para fornecer os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico tal como amino, ou um grupo funcional ácido tal como carboxila, esta resolução pode ser convenientemente realizada por cristalização fracional de vários solventes, dos sais dos compostos de Fórmula I com ácido ativo ótico ou por outros métodos conhecidos na literatura, por exemplo cromatografia de coluna quiral. Resolução do produto final, um intermediário ou um material de partida pode ser realizada por qualquer método adequado conhecido na técnica como descrito por E. L. Eliel, S. H. Wilen e L.N. Mander (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

Todos os produtos gerados a partir das seguintes reações podem ser isolados e purificados empregando técnicas padrão, tais como extração, cromatografia, cristalização, destilação, e similares.

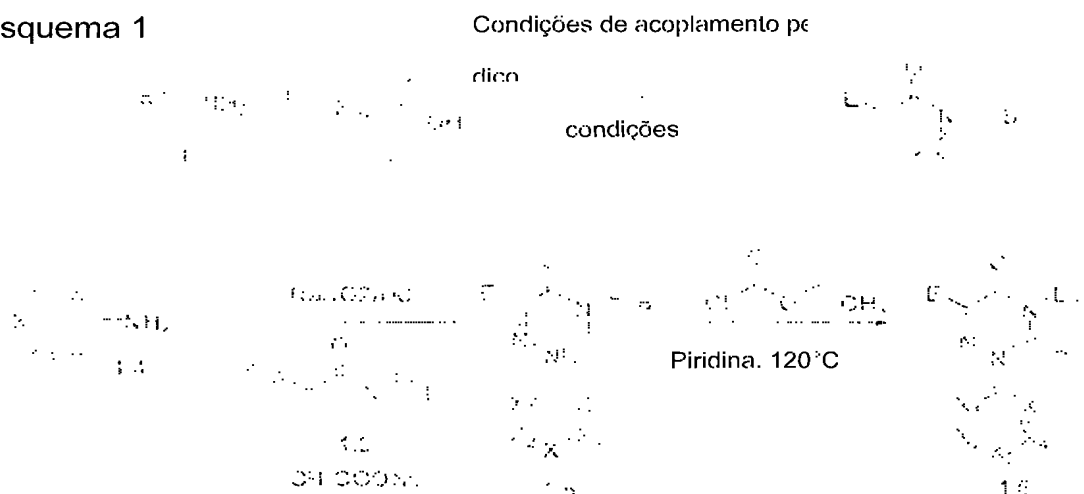
Rotinas gerais para preparar os Exemplos da presente invenção são mostradas nos Esquemas e Exemplos que seguem.

Todos os substituintes nos Esquemas sintéticos a menos que de outra maneira indicado, são como previamente definidos.

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados por rotina geral de síntese como descrito nos seguintes métodos.

Os compostos de Fórmula III em que B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ e -E são como descritos acima podem ser preparados seguindo uma etapa chave de reação de ciclização apresentada no Esquema 1. A amina **1.1** reage com o ácido carboxílico **1.2** correspondente em uma condição de acoplamento peptídico clássica (Piskunova, I. P. & al. Tetrahedron 1993, 49(21), 4671-4676) onde -E pode ser diferentes substituintes eletroatrativos, isto é -CN para gerar **1.3**. Em seguida **1.3** pode reagir com o sal de diazônio já obtido misturando-se a anilina **1.4** com NaNO₂ para gerar **1.5** (Bilek, P.; Slouka, J. Heterocycl. Commun. 2004, 10(1), 67-70). O composto final **1.6** é obtido por reação do intermediário **1.5** com etilcloroformiato em uma presença de piridina.

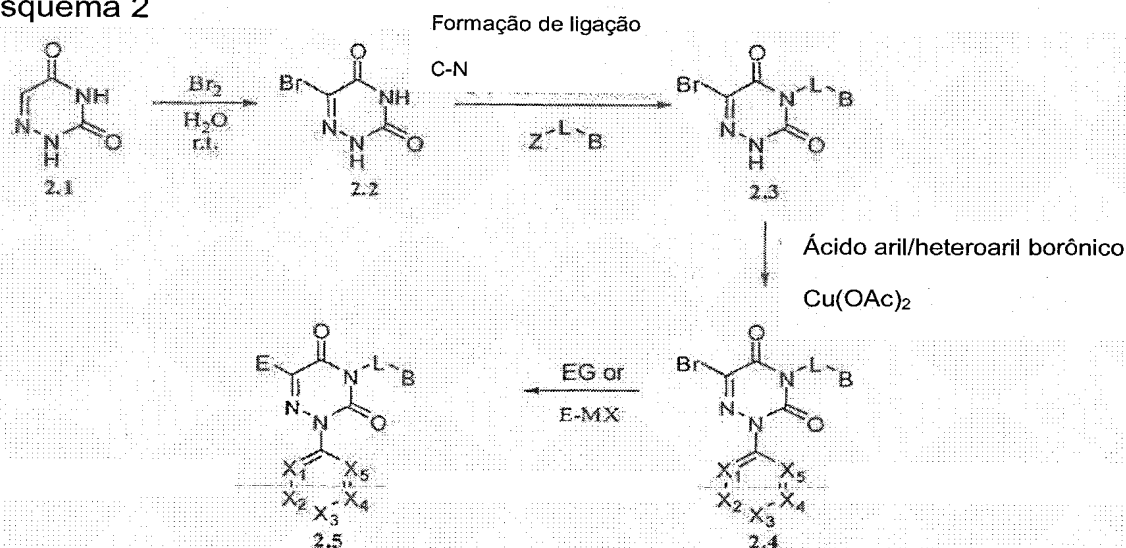
Esquema 1



Alternativamente o substituinte E pode ser introduzido em um estágio tardio na síntese, para fornecer os compostos de Fórmula III (Es-

queima 2). Desse modo o derivado de uracila é brominado para resultar no intermediário **2.1** (Dudfield, P.J. & al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 20, 2929-2936). A introdução do grupo 1-B pode ser alcançada através de alquilação de **2.2** com Z-L-B (Z= Br, Cl, I, Mesilato, Tosilato, Triflato, OH) na presença de uma base adequada tal como K₂CO₃, NaH ou usando uma condição Mitsunobu (Z= OH) (Pontillo, J. & al. Bioorg Med Chem. Lett. 2005, 15(19), 4363-4366) para fornecer o intermediário **2.3**. Introdução do ácido aril/heteroaril borônico substituído adequado é alcançada em uma presença de sal de cobre (Lam, P. Y. S. & al. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3415-3418) para fornecer o composto **2.4**. Deslocamento do bromoderivado **2.4** por nucleófilos adequados tais como álcool de amina em condições conhecidas pelos versados na técnica e exemplificadas neste documento resulta no composto de Fórmula **2.5** onde E = (OR¹², NR¹³R¹⁴), G = (H ou um contraíon). Adicionalmente reação de **2.4** com organometálicos tais como organoboro de organozinco, reagente de organoestanho em uma presença de catalisador de paládio e um co-solvente (M é um metal, zinco ou boro ou estanho ou silício) fornece **2.5** visto que E = (alquilarila, alquila, heteroarila, arila e similares).

Esquema 2

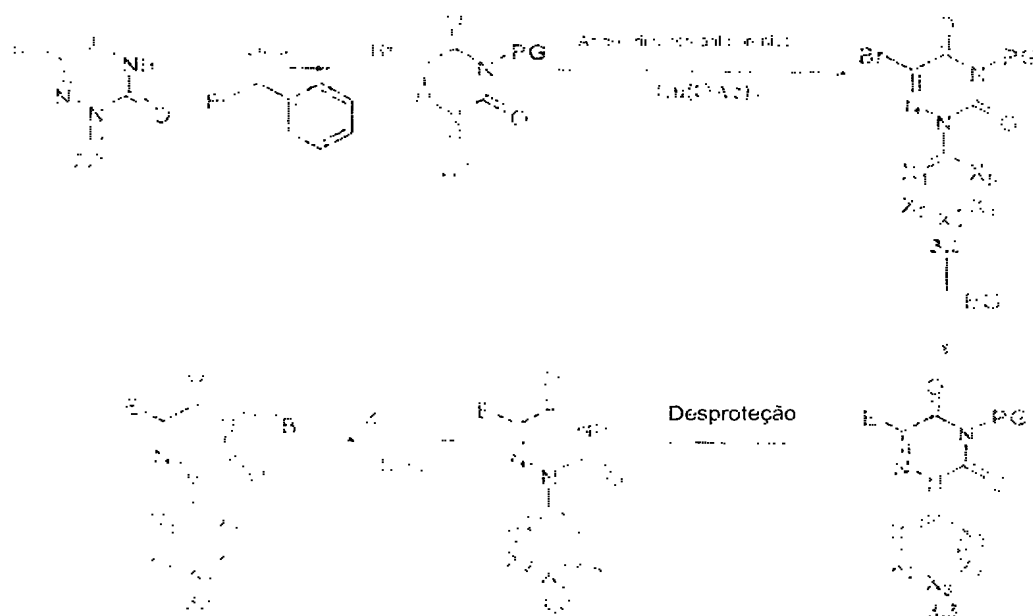


Ainda outro método para os compostos de Fórmula III pode ser representado com a introdução do grupo L-B no estágio final da síntese (Esquema 3). Para alcançar tal procedimento bromouracila é protegida usando

um grupo de proteção adequado (**P.G.**) tal como benzila ou alila por reação de **2.2** com brometo de benzila para fornecer o intermediário **3.1**. A introdução do ácido aril/heteroaril borônico substituído adequado é a mesma como relatado no esquema prévio para fornecer **3.2**. O deslocamento do bromoderivado foi feito como relatado no Esquema 2 para fornecer **3.3**. Desproteção da porção de amida pode ser alcançada com catalisador de paládio ou rutênio na presença de nucleófilo tal como acetato de uma maneira bem conhecida por aqueles versados na técnica. A introdução do grupo L-B prossegue de uma maneira similar descrita no Esquema 2 para fornecer o composto de

10 Fórmula III (isto é **3.5**).

Esquema 3

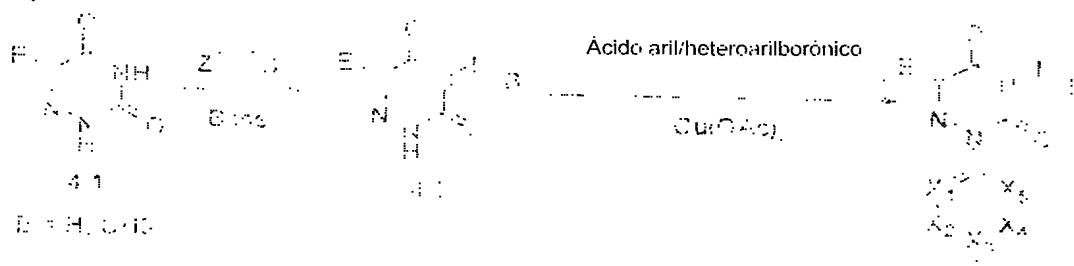


Um procedimento similar como aqueles descritos nos Esquemas 2 e 3 pode ser usado partindo de uracila **4.1** comercialmente disponível ($E = H$ ou CH_3). A introdução do grupo L-B pode ser alcançada através da alquilação de **4.1** com Z-L-B ($Z = Br, Cl, I, \text{Mesilato, Tosilato, Triflato, OH}$) na presença de uma base adequada tal como K_2CO_3 , NaH ou usando uma condição Mitsunobu ($Z = OH$) (Pontillo, J. & al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15(19), 4363-4366) para fornecer o intermediário **4.2**. A introdução do ácido aril/heteroaril borônico substituído adequado é a mesma como relatado no

15

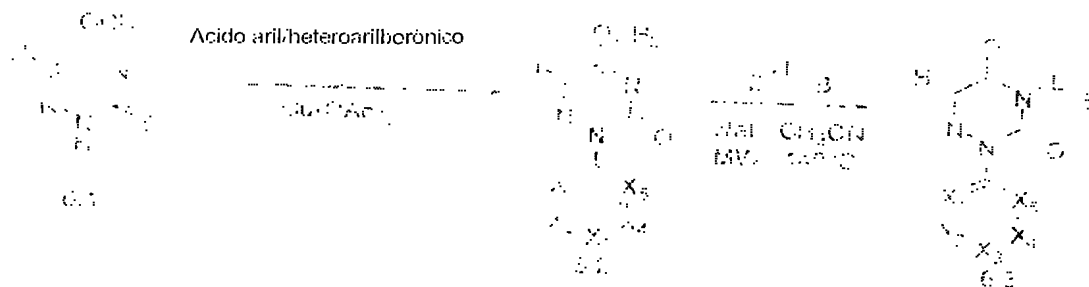
20 Esquema 2 para fornecer o composto de Fórmula III (isto é **4.3**).

Esquema 4



- Ainda outro método para o composto de Fórmula III é descrito no Esquema 5 em particular para aqueles compostos de Fórmula III para os
- 5 quais a introdução da arila ou heteroarila através de acoplamento Cham Lam é difícil. Naqueles casos o anel de azalactam já estava transportando o substituinte de arila. **5.4** é formado a partir do intermediário aberto **5.3** que é ciclizado em meio básico. O intermediário **5.3** foi obtido por condensação de um sal de diazônio de anilina adequadamente substituída (neste caso R⁶ =
- 10 NO₂) com 2-Cianoacetilcarbamato de etila. Outra transformação do substituinte E quando E = CN no composto de Fórmula III pode ser realizada (veja também Esquema 7 & 8). Deste modo descianação foi alcançada por meio de um procedimento de duas etapas conhecido na técnica tal como hidrólise para o ácido e descarboxilação do intermediário transportando ácido (Falco
- 15 & al. J. Am. Chem. Soc. 1956. 78, 1938-1939). Por extensão outra transformação do grupo R⁵ pode ser também realizada tal como transformação do grupo nitro em um grupo acetamido. O composto alvo é em seguida obtido por introdução do grupo L-B de uma maneira similar como aquela relatada previamente para fornecer o composto **5.7**.
- 20 Esquema 5

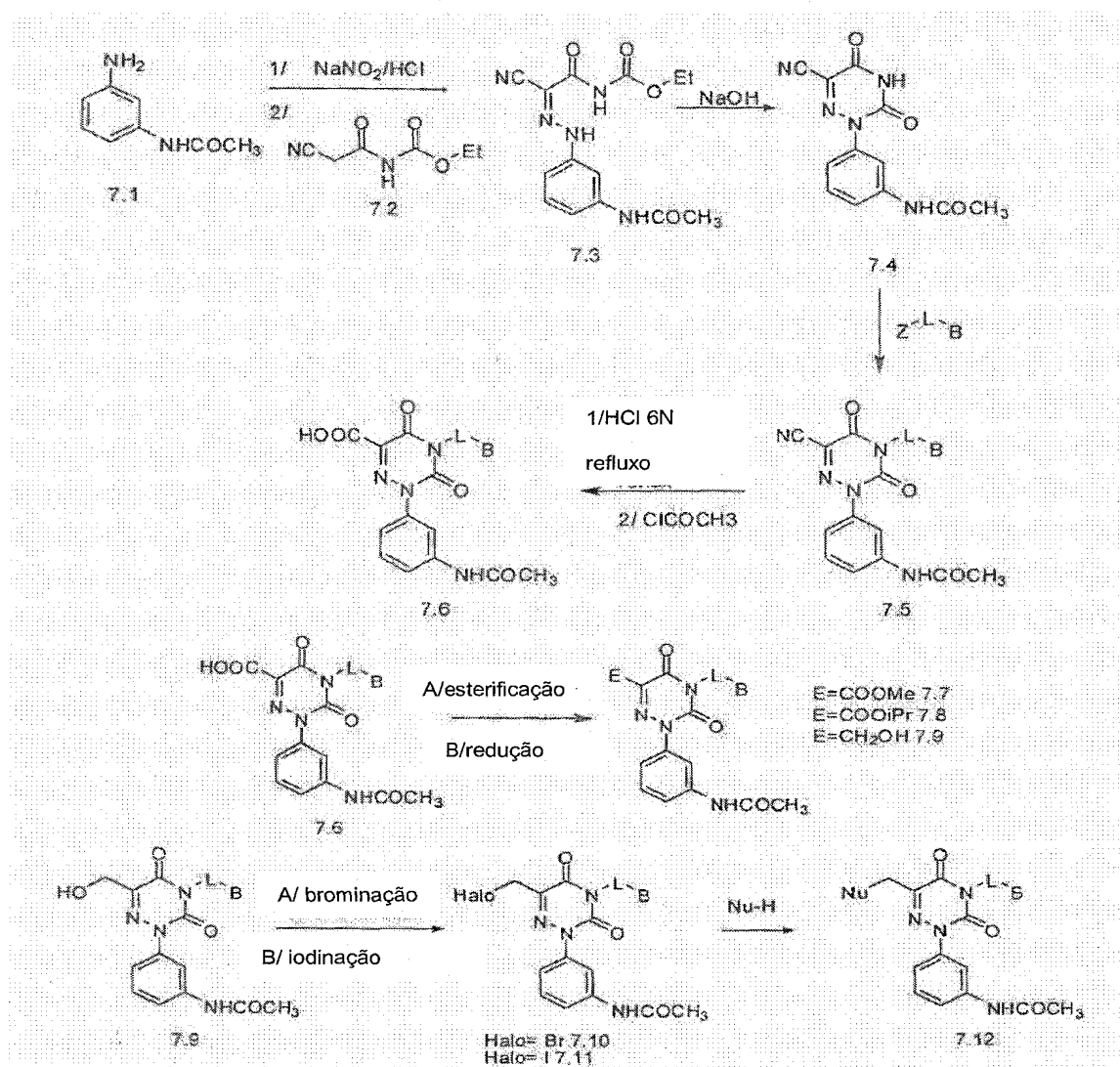
Esquema 6



Os compostos de Fórmula III em que B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ são como descritos acima e E = COOH é um intermediário importante podem ser preparados seguindo uma variação apresentada no Esquema 7. A anilina comercialmente disponível **7.1** é capaz de reagir com nitrito de sódio em

- meios acídicos para gerar um intermediário diazo que é capaz de reagir com o composto **7.2** comercialmente disponível para formar o composto **7.3**. Em uma condição básica, a ciclização de **7.3** pode ocorrer para formar a azauracila dissustituída **7.4**. Este intermediário pode reagir com halogenoalquilari-
- 5 la diferente (Z = Br, Cl, I, Mesilato, Tosilato, Triflato) em uma presença de base para obter o composto **7.5**. Após refluxar o composto **7.5** em uma presença de 6 N de HCl a função nitrila é transformada em uma função ácido carboxílico e em um mesmo tempo a desacetilação do acetamido é realizada. O composto **7.6** pode ser obtido após acetilação da anilina. A função á-
- 10 cido carboxílico pode ser transformada em função éster (Colletti, S. L. & al. Tetrahedron Lett. 2000, 41(41), 7825-7830) e pode ser reduzida em uma presença de boroidreto de sódio para obter o álcool. Este álcool pode em seguida reagir com o brometo de fósforo (III) (Rastelli, G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7(14), 1897-1902) ou com iodeto de sódio (Baldwin, J.E.
- 15 Tetrahedron 1991, 47(24), 4089-4100) para fornecer o derivado de bromo ou iodo. Estes derivados de halo podem em seguida reagir com nucleófilo diferente (**Nu-H**) para obter o composto **7.12**.

Esquema 7



Os compostos de Fórmula III em que B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ são como descritos acima e E = CN é um intermediário importante para outras reações. Algumas transformações da função orgânica nitrila são apresentadas no Esquema 8. Desse modo, derivado **8.1** obtido seguindo o Esquema 1

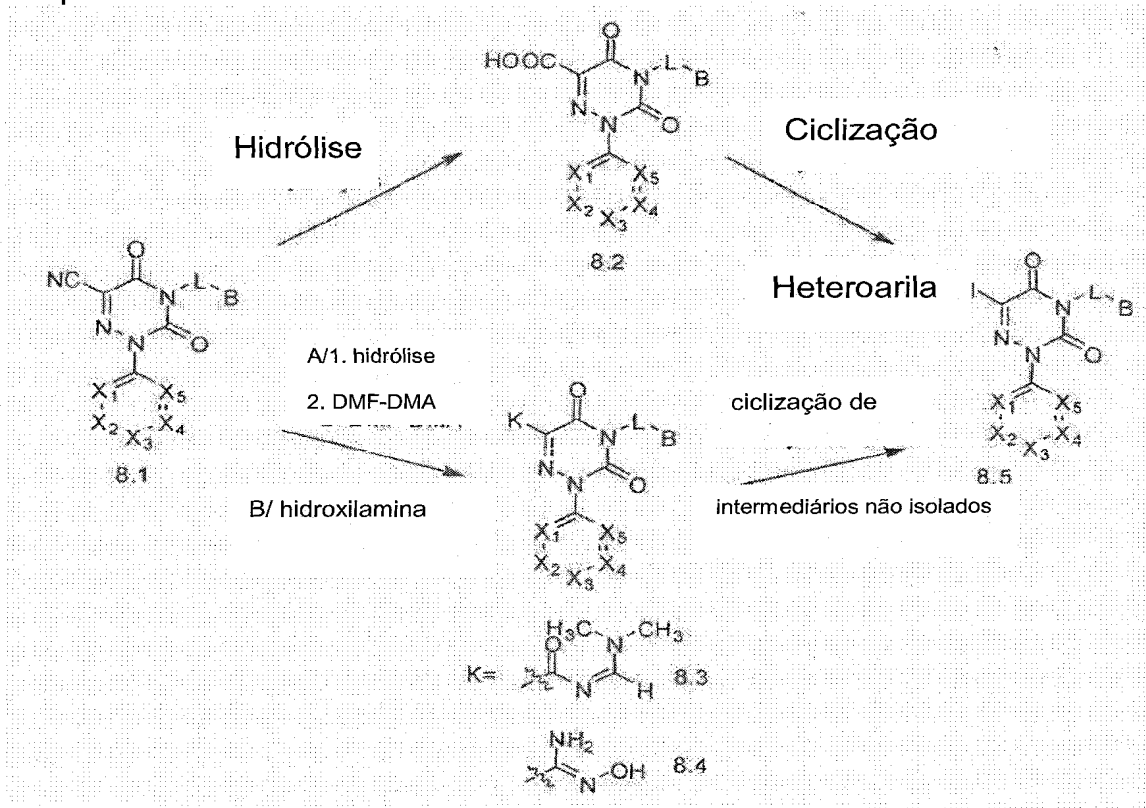
5 pode ser hidrolisado no ácido carboxílico correspondente em condições descritas nos esquemas prévios. A função ácido pode por si só ser a partida para a formação de diversos grupos heteoarila de maneira conhecida pelo versado na técnica e é sustentada na literatura em livros (Katritzky A. R. e Rees CW. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press),

10 porém não limitada a. Em tratamento particular do ácido com hidroxiaçeta-

midina seguido por ciclização do intermediário acilamidoxina resultará no oxadiazol substituído adequado.

- Alternativamente, a função nitrila pode ser facilmente transformada em precursor de heterociclos, isto é N-((dimetilamino)metileno)acetamida (duas etapas: transformação em acilamida e reação com DMF-DMA) ou N-hidroxiformimidamida (em reação direta com hidroxilamina adequada).

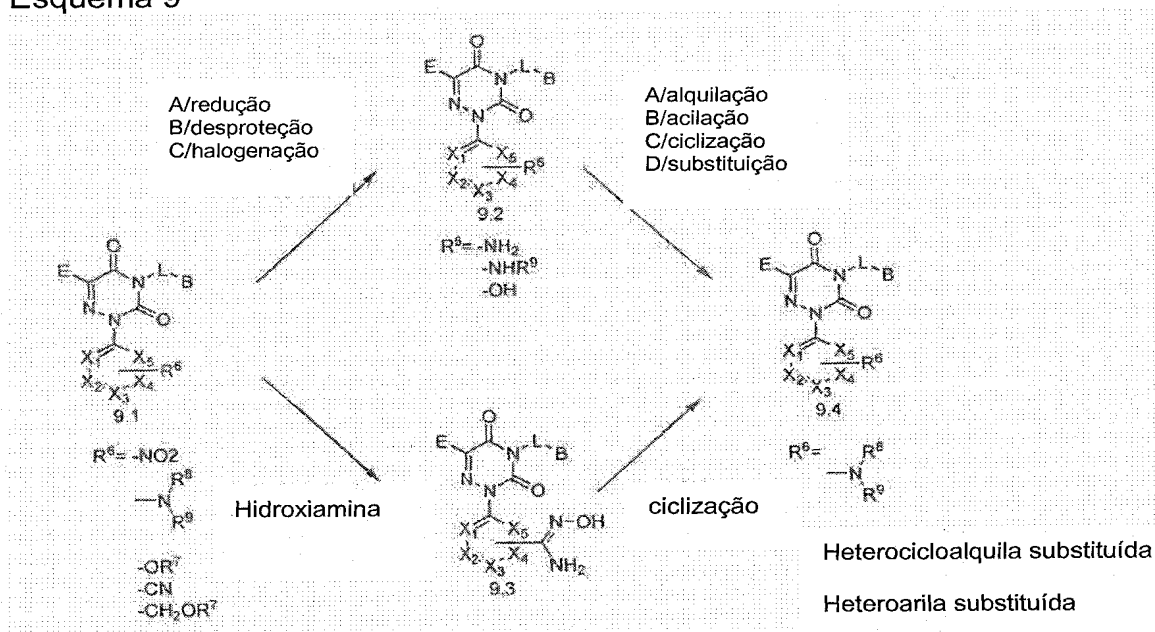
Esquema 8



- Os compostos de Fórmula III em que B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, E são como descritos acima e R⁶ é NO₂, NR⁸R⁹, OR⁷ ou CN podem fornecer compostos de Fórmula III onde R⁶ foi transformado em -NR⁸R⁹, heteroarila substituída ou heterocicloalquila substituída, são apresentados no Esquema 9. Desse modo, derivado 9.1, com R⁶ é -NO₂ pode ser reduzido na função amina primária. A função amina pode por si só ser a partida para a formação de diversas amidas por reação de acilação, amina secundária ou terciária por reação de alquilação e grupos heterocicloalquila substituídos de maneira conhecida pelo versado na técnica e é sustentada na literatura em livros (Ka-

- trizky A. R. e Rees CW. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press), porém não limitada a. Quando o derivado **9.1**, com R^6 for NR^8R poderá ser reduzido ou desprotegido para fornecer a amina primária, amina secundária correspondente que pode reagir como descrito anteriormente. Com R^6 é $-OR^7$, a reação de desproteção pode ocorrer, isto é com BBR_3 para fornecer o álcool. Em seguida quando R^6 for CN as reações anteriormente descritas no Esquema 8 poderão ser realizadas para finalmente conduzir para heteroarila.

Esquema 9



- Os reagentes e materiais de partida são comercialmente disponíveis e/ou, usando técnicas bem conhecidas, podem ser facilmente sintetizados por alguém versado na técnica. A menos que de outra maneira observado, todos os materiais de partida comercialmente foram usados sem outra purificação.
- Especificamente, as seguintes abreviações podem ser usadas nos exemplos e em todo o relatório descritivo.

g (Gramas)	Rt (Tempo de retenção)
Mg (Miligramas)	MeOH (Metanol)
mL (Mililitros)	NaCl (Cloreto de sódio)
μ L (Microlitros)	Hz (Hertz)

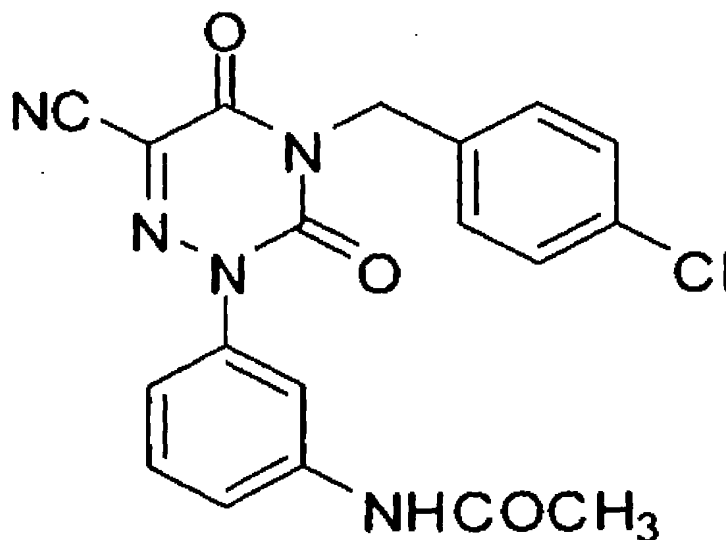
M (molar)	LCMS (Espectro de Massa de Cromatografia Líquida)
MHz (megahertz)	HPLC (Cromatografia Líquida de Pressão Elevada)
Mmol (Milimoles)	RMN (Ressonância Magnética Nuclear)
Min (Minutos)	H (Próton)
AcOEt (Acetato de etila)	LiAlH ₄ (Hidreto de alumínio de lítio)
Pd (PPh ₃) ₄ (tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0))	MgSO ₄ (Sulfato de magnésio)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Dicloreto de (Bis(trifenilfosfina)paládio (II))	TLC (Cromatografia de camada fina)
CDCl ₃ (Clorofórmio deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDCI.HCl (Cloridrato de (1-(3(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	R.T. (Temperatura ambiente)
Et ₂ O (Éter dietílico)	NaOH (Hidróxido de sódio)
% (Porcentagem)	H (hora)
DCM (Diclorometano)	HCl (ácido clorídrico)
DIEA (Diisopropil etil amina)	n-BuLi (n-butillítio)
pf (Ponto de fusão)	THF (tetraidrofurano)
NaHCO ₃ (Hidrogenocarbonato de sódio)	NH ₄ Cl (cloreto de amônio)
H ₂ SO ₄ (Ácido sulfúrico)	N ₂ (Nitrogênio)
DMAP (N,N-dimetilaminopiridina)	DAST (trifluoreto de dietilaminoenxofre)
(BOC) ₂ O (Dicarbonato de di-terc-butila)	mm (Milímetros)
SiO ₂ (Óxido de silício (IV))	V (voltagem)
°C (Graus Celsius)	MW (irradiação de microondas)
s (Singleto)	bs (Singleto amplo)
d (dubleto)	dd (Dubleto de dubleto)

t (Tripleto)	dt (Dubleto de tripleto)
m (Multiplete)	td (Tripleto de dubleto)
q (Quintuplete)	dq (Dubleto de quintuplete)
OTf (Triflato)	OMs (Mesilato)
OTs (Tosilato)	

Todas as referências à salmoura referem-se a uma solução aquosa saturada de NaCl a menos que de outra maneira indicado. Todas as temperaturas são expressas em °C. Todas as reações não são conduzidas sob uma atmosfera inerte em temperatura ambiente a menos que de outra maneira observado.

O forno de micro-ondas usado é um aparelho de Biotage (Optimizer™) equipado com uma sonda interna que monitora a pressão e temperatura de reação, e mantém a temperatura desejada por controle de computador.

- Exemplo 1: N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 1.01).



1(A): N-(4-Clorobenzil)-2-cianoacetamida.

De acordo com o Esquema 1 Etapa 1: Uma mistura de 4-clorobenzilamina (10,0 g, 71 mmols), ácido cianoacético (6,13 g, 72 mmols),

- HOBt (11 g, 72 mmols), EDCI.HCl (20 g, 106 mmols) em 100 mL de dioxano

foi agitada durante 3 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e 300 mL de DCM foram adicionados. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com 2 x 100 mL de água. 2 x 50 mL de uma solução a 1 N de NaOH, 4 x 100 mL de água até pH neutro. A camada orgânica foi
 5 secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer N-(4-clorobenzil)-2-cianoacetamida **1(A)** (13,12 g, 89%) como um sólido marrom.

1(B): (Z)-N-(4-clorobenzil)-2-ciano-2-(2-(3-aminofenil) acetamida)hidrazono)acetamida

De acordo com o Esquema 1 Etapa 2: A uma suspensão de N-
 10 (3-aminofenil)acetamida (1,5 g, 10 mmols) em HCl concentrado (2,9 mL) a 0°C, foi adicionada gota a gota uma solução de nitrito de sódio (661 mg, 10 mmols em 10 mL de água); a solução de sal de diazônio obtida foi adicionada sob agitação vigorosa a uma suspensão de composto **1(A)** (1,0 g, 5 mmols) e acetato de sódio (3,0 g) em etanol (25 mL). A mistura reacional foi
 15 deixada descansar a 0°C durante 2 h. A mistura foi filtrada, lavada com etanol resfriado e secada para fornecer a hidrazona **1(B)** (1,2 g, 68%) como cristais amarelos.

1(C): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

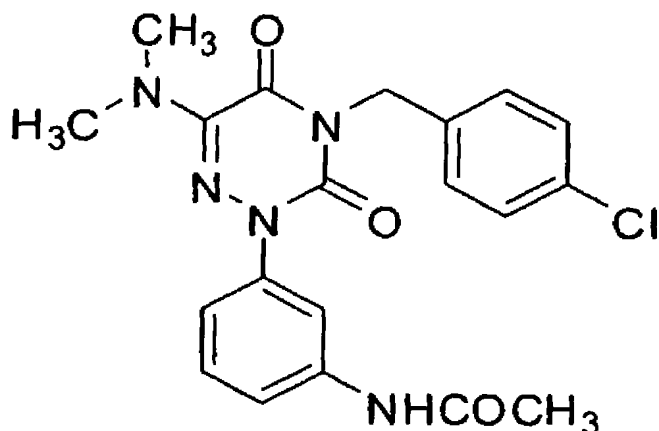
De acordo com o Esquema 1 Etapa 3: Uma mistura do composto **1(B)** (500 mg, 1,4 mmol) e 3 mL de piridina foi resfriada a 0°C. Nesta suspensão foram adicionadas gota a gota 293 mg (2,7 mmols) de etilcloroformiato, com uma seringa. A mistura reacional foi aquecida a 120°C durante 6 h e concentrada sob vácuo. O resíduo foi sucessivamente dissolvido em 3 mL
 25 de DCM, lavado duas vezes com uma solução de HCl a 5 N (1 mL), secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado até a secura. O óleo bruto foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (coluna pré-empacotada AIT Flashmart de 10 g de SiO₂) usando DCM/MeOH 98/2 como eluente para fornecer um sólido amarelo. O sólido foi lavado com dietiléter,
 30 filtrado e secado para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **1(C)** (192 mg, 36%) como um sólido amarelo, pf: 196°C

LC₁: Rt = 4,35

MS m/z (ES) [M-H]⁻ = 394

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,21 (1H, bs), 7,89 - 7,88 (1H, m), 7,60 - 7,57 (1H, m), 7,47 - 7,39 (5H, m), 7,16 - 7,13 (1H, m), 4,99 (2H, m), 2,05 (3H, s).

- 5 Exemplo 2: N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida (Composto Final 5.13).



2(A): 6-Bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

- 10 De acordo com o Esquema 2 Etapa 1: A uma suspensão agitada de 2 g de 6-azauracila (17,7 mmols) e água (15 mL) foram adicionados 2 mL de bromo (38,9 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 48 h em temperatura ambiente e filtrada. O sólido bruto foi lavado com água e secado para fornecer **2(A)** como um pó branco (2,3 g, 11% de produção).

- 15 LC₁: Rt = 0,69 - 1,53

MS m/z (ES) [M-H] = 189,9, 191,9

2(B): 4-(4-Clorobenzil)-6-bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

- 20 De acordo com o Esquema 2 Etapa 2: A uma solução de brometo de 4-clorobenzila (1 g, 5,2 mmols) e **2(A)** (1,1 g, 5,2 mmols) em DMSO (10 mL), foi adicionado, gota a gota, NaH (55%) (230 mg, 5,2 mmols). Após 15 min em temperatura ambiente a mistura reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água (x2), com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado

por cromatografia instantânea, coluna de 50 gr, (Eluente: DCM/MeOH 98/2) para obter 0,856 g de 4-(4-clorobenzil)-6-bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **2(B)**.

LC₁: Rt = 3,93

5 MS m/z (ES) [M-H]⁻ = 315,8

2(C): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 2 Etapa 3: A uma solução agitada de 4-(4-clorobenzil)-6-bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0,400 g) e **2(B)** (411 mg, 1,3 mmol) em DMF (5 mL) foram sucessivamente adicionados ácido 3-acetamidofenilborônico (0,34 g, 1,9 mmol), acetato de cobre(II) (0,23 g, 1,3 mmol) e 0,20 g de piridina (2,5 mmols). A mistura foi agitada durante a noite a 60°C. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com acetato de etila (x3).

15 As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água, salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por coluna de fase reversa C₁₈, coluna de 65 g: 20 a 60% de gradiente de CH₃CN a 20% para fornecer 0,350 g (produção = 62%) de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-

20 il)fenil)acetamida **2(C)**.

TLC (DCM/MeOH 95/5): rf = 0,35

LC₁: Rt = 4,30

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 450,7

pf = 202°C

25 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10,17 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,60 - 7,54 (1H, s),

7,46 - 7,37 (5H, m), 5,0 (2H, s), 2,05 (3H, s).

2(D): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

30 De acordo com o Esquema 2 Etapa 4: A uma solução de **2(C)** (100 mg, 0,22 mmol) em 0,5 mL de DMF, foi adicionada solução a 2M de dimetilamina em metanol (0,56 mL, 1,11 mmol). A reação foi aquecida 5h a

150°C sob irradiação de micro-ondas. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água, com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna de 5 g (Eluente: DCM/MeOH 98/2). 10 mg, (11% de produção) de N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **2(D)** foram obtidos.

TLC (DCM/MeOH 95/5): $r_f = 0.44$

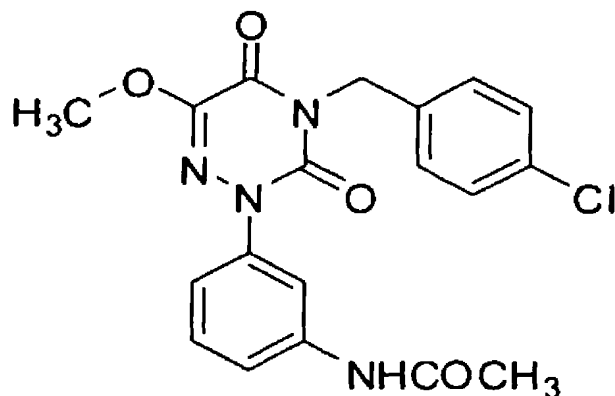
LC_1 : $R_t = 4.39$

10 MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 414.0$

pf = 189 - 190°C

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 10,07 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,53 - 7,49 (1H, m), 7,38 - 7,23 (6H, m), 5 (2H, s), 2,95 (6H, s), 2,04 (3H, s).

Exemplo 3: N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 4.01).



De acordo com o Esquema 2 Etapa 4: A uma solução resfriada de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **2(C)** (80 mg, 0.18 mmol) em 0,5 mL de metanol (0,5 mL) a 0°C, foi adicionada uma solução de metóxido de sódio (2M) em metanol (85 μL 0,18 mmol). Após 1 h a 0°C a mistura reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente. Após 1h a mistura reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água, com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por

cromatografia instantânea, coluna de 5 g. (Eluente: DCM/AcOEt/MeOH 80/18/2). 25 mg (35% de produção) de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida foram recuperados.

TLC (DCM/MeOH 95/5): $r_f = 0,36$

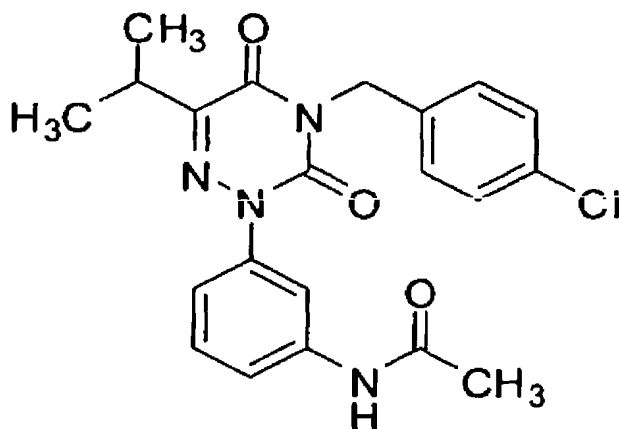
5 LC₁: $R_t = 3,98$

MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 400,9$

pf = 190 - 191°C

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,56 - 7,53 (1H, m), 7,43 - 7,34 (5H, m), 7,25 - 7,21 (1H, m), 5 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Exemplo 4: N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-isopropil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 5.01).



De acordo com o Esquema 2 Etapa 4: Uma mistura de N-(3-(4-
15 (4-Clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-
il)fenil)acetamida **2(C)** (100 mg, 0,22 mmol), THF (2 mL), dimetoxietano (69 μ L, 0,67 mmol) e PdCl₂(dppf) (8 mg, 0,011 mmol) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 50°C. Solução de cloreto de isopropilzinco(II) a 0,58 M (1,15 mL, 0,67 mmol) foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada a 50°C du-
20 rante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com 100 mL de água e extraída duas vezes com 100 mL de CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart

15 g de SiO₂) usando AcOEt/ciclohexano 4/6 como eluente para fornecer um sólido marrom. O sólido foi lavado com diisopropiléter e foi filtrado para fornecer N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-isopropil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (53 mg, 58%) como um sólido branco.

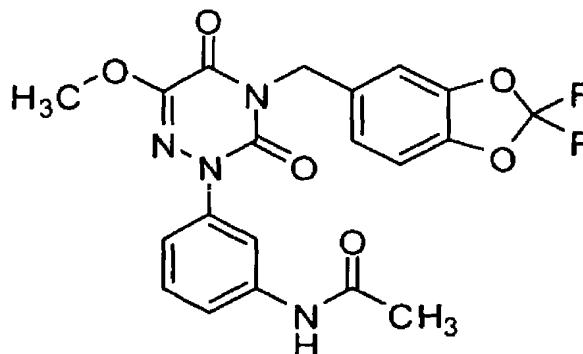
5 LC₂: Rt = 2,82

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 413,0

pf = 178°C

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,2 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 7,67 (1H, dt), 7,5 (5H, m), 7,3 (1H, dt), 5,11 (2H, s), 3,26 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,27 (6H, d).

10 Exemplo 5: N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 4.127).



5(A): 6-Bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

15 De acordo com o Esquema 2 Etapa 2: Uma mistura de 6-bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **2(A)** (943 mg, 4,91 mmols), CH₂Cl₂ (40 mL), trifenilfosfina (1,76 g, 6,69 mmols), (2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (840 mg, 4,46 mmols) foi agitada a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Azodicarboxilato de di-tercbutila (2,05 g, 8,93 mmols) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente.

20 200 mL de água foram adicionados e a camada aquosa foi extraída três vezes com 200 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas e foram sucessivamente secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado

25 por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck

Flashmart de SiO₂) usando AcOEt/cicloexano 3/7 como eluente para fornecer 6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **5(A)** (330 mg, 20%) como um sólido branco.

LC₁: Rt = 2,44

5 MS m/z (ES) [M-H]⁻ = 362

5(B): N-(3-(6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 2 Etapa 3: Uma mistura de 6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (300 mg, 0,83 mmol), DMF (5 mL), ácido 3-acetamidofenilborônico (222 mg, 1,24 mmol), acetato de cobre (150 mg, 0,83 mmol) e piridina (135 µL, 1,66 mmol) foi agitada a 65°C durante 15 horas sob atmosfera ambiente. Uma solução saturada de NaHCO₃ (200 mL) foi adicionada e a camada aquosa foi extraída três vezes com 200 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas para serem secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna C₁₈ pré-empacotada de 25 g ALT Flashmart) usando água/acetonitrila 6/4 como eluente para fornecer N-(3-(6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (250 mg, 61%) como um sólido branco.

LC₁: Rt = 2,68

MS m/z (ES) [M-H]⁻ = 495

5(C): N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 2 Etapa 4: Uma mistura de N-(3-(6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (250 mg, 0,51 mmol), DMF (6 mL), foi agitada, a 0°C, sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de metóxido de sódio a 2 M (303 µL, 0,61 mmol) foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada a 0°C durante 15min. A mistura reacional foi diluída com 100 mL de uma solução saturada de NH₄Cl e a camada aquosa foi extraída duas vezes

com 100 mL de CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 15g de SiO_2) usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluente para fornecer um sólido bege. O sólido foi lavado com dietiléter e filtrado para fornecer N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **5(C)** (141 mg, 63%) como um sólido branco.

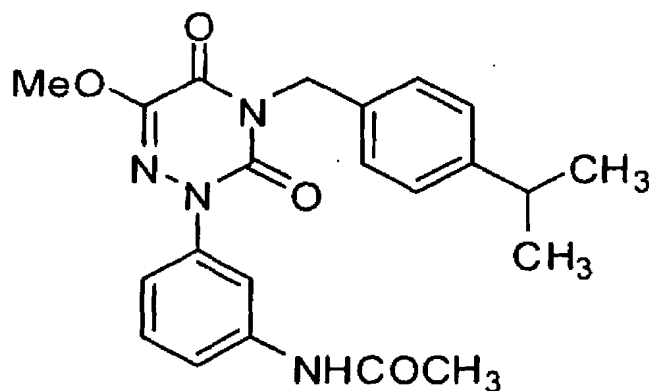
10 pf = 184°C

LC₂: Rt = 2,47

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447$

RMN 1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,89 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,39 (3H, m), 7,24 (1H, d), 5,03 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,06 (3H, s).

15 Exemplo 6: N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 4.36).



6(A): 4-alil-6-bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 3 Etapa 1: A uma solução de 6-bromoazauracila (2,00 g, 10,4 mmols) e brometo de alila (1,26 g, 10,4 mmols) em DMSO (25 mL), foi adicionado, gota a gota, NaH (55%) (0,45 g, 10,4 mmols) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 1h. 100 mL de água foram adicionados e a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas duas vezes com água, salmoura saturada, secadas

sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluente para fornecer 4-alil-6-bromo-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **6(A)** (1,10 g, 45%) com uma pureza de 90% (contendo 10% de material de partida) como um óleo incolor.

LC_2 : $R_t = 1,40$

MS m/z (ES) $[\text{M-H}]^- = 230$

6(B): N-(3-(4-alil-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 3 Etapa 2: Uma mistura do composto **6(A)** (1,10 g, 4.74 mmols), ácido 3-acetamidofenilborônico (1,20 g, 6,64 mmols), acetato de cobre (258 mg, 1,42 mmol) e piridina (229 μL , 2,84 mmols) em DMF (30 mL) foi agitada a 65°C durante 15h sob atmosfera ambiente. A mistura foi diluída com 50 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 60 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre MgSO_4 , filtrou-se o filtrado e concentrou-se sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 10 g de SiO_2) (Eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) para fornecer N-(3-(4-alil-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **6(B)** (800 mg, 46%) como um óleo incolor.

LC_2 : $R_t = 2,01$

MS m/z (ES) $[\text{M-H}]^- = 363$.

6(C): N-(3-(4-alil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 3 Etapa 3: A uma solução de composto **6(B)** (800 mg, 2,19 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada, uma solução de metóxido de sódio a 2M em metanol (1.1 mL, 2,19 mol). Após 1h de agitação em temperatura ambiente, a mistura foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x 3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água, salmoura, secadas sobre

MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 10 g de SiO₂) usando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluente para fornecer N-(3-(4-alil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **6(C)** (600 mg, 86%) como um sólido branco.

pf = 72-73 °C

LC₂: Rt = 1,71

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 317 e (ES) [M-H]⁻ = 315.

RMN 1H (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s), 7,88 - 7,87 (1H, m), 7,56 - 7,36 (1H, m), 7,40 - 7,35 (1H, t), 7,25 - 7,22 (1H, m), 5,89 - 5,80 (1H, m), 5,26 - 5,14 (2H, m), 4,45 - 4,43 (2H, m), 3,82 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,05 (3H, s).

6(D): N-(3-(4-alil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 3 Etapa 4: A uma solução de composto **6(C)** (600 mg, 1,90 mmol) em dioxano (5 mL) foram adicionados diclorotris(trifenilfosfina)rutênio (91 mg, 0,10 mmol) e ácido fórmico (87 mg, 1,90 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 200°C sob irradiação de micro-ondas durante 30 min e filtrada sobre celita. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi em seguida dissolvido com AcOEt, lavado duas vezes com água e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada, concentrada até a secura e o bruto foi em seguida purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 10 g de SiO₂) usando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluente para fornecer N-(3-(4-alil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **6(D)** (250 mg, 50%) como um sólido roxo.

LC₂: Rt = 1,19

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 277 e (ES) [M-H]⁻ = 275.

6(E): N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 3 Etapa 5: Uma suspensão de composto **6(D)** (60 mg, 0,22 mmol), brometo de 4-isopropilbenzila (41 µL, 0,24 mmol) e carbonato de potássio (90 mg, 0,65 mmol) foi agitada a 60°C duran-

te 15h em acetonitrila (2 mL). A mistura foi diluída com AcOEt e água. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e uma vez com salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 10 g de SiO_2) usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **6(E)** (10 mg, 11%) como um sólido amarelo.

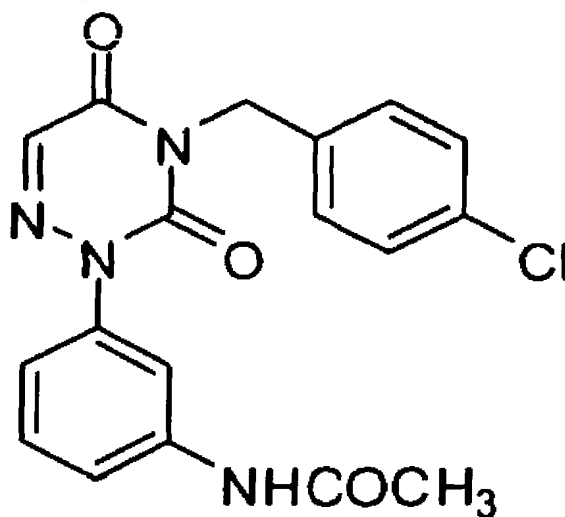
LC_2 : $\text{Rt} = 2.62$

10 MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,0$ e (ES) $[\text{M}-\text{H}]^- = 407,0$.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$). δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,57 - 7,54 (1H, m), 7,40 - 7,34 (1H, t), 7,30 - 7,18 (5H, m), 4,98 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,9 - 2,81 (1H, q), 2,05 (3H, s), 1,18 - 1,16 (6H, m).

Exemplo 7: N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 2.01).

15



7(A): 4-(4-Chlorobenzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 4 Etapa 1: A uma solução de 6-Azaauracila (5 g, 44,2 mmols) e brometo de 4-clorobenzila (9,09 g, 44,2 mmols) em DMSO (190 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado gota a gota NaH (55%) (1,93 g, 44,2 mmols) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 15 min. 300 mL de água foram adicionados e a

20

camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila (300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água (200 mL), secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluente para fornecer 4-(4-Clorobenzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **7(A)** (6,4 g, 61%) como um sólido branco.

LC1: $R_t = 3,48$

MS m/z (ES) $[M-H]^- = 236$

10 **7(B):** N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

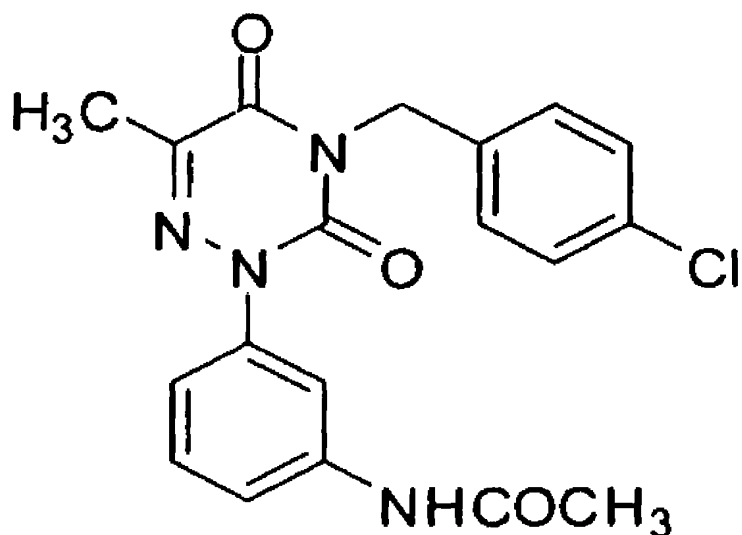
De acordo com o Esquema 4 Etapa 2: A uma solução agitada de 4-(4-Clorobenzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0,250 g, 1,1 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados ácido 3-acetamidofenilborônico (0,28 g, 1,6 mmol), acetato de cobre(II) (0,19 g, 1 mmol) e piridina (0,17 g, 2,1 mmols) e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C . A reação foi resfriada bruscamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água em seguida com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por coluna de fase reversa C_{18} , coluna de 15 g: partindo de 20% de CH_3CN e gradualmente aumentando a porcentagem de CH_3CN (10% a cada 300 mL) o produto resultou em 60% de CH_3CN . 0,160 g (39%) de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **7(B)** foi obtido.

25 LC1: $R_t = 3,92$

MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 371,0$

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7,81 (1H, bs), 7,57 - 7,54 (1H, m), 7,49 - 7,18 (9H, m), 5,1 (2H, s).

30 Exemplo 8: N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 3.01).



8(A): 4-(4-Clorobenzil)-6-metil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 4 Etapa 1: A uma solução de Azati-
mina (300 mg, 2,36 mmols) e brometo de 4-clorobenzila (485 mg, 2,36
mmols) em DMSO (10 mL) foi adicionado gota a gota NaH (55%) (103 mg.
2.36 mmois) em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistu-
ra foi agitada durante 15 min em temperatura ambiente. Acetato de etila foi
em seguida adicionado (150 mL) e a camada orgânica foi extraída três vezes
com água (100 mL). A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e
concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo. O sólido
bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel usando
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluente para fornecer 4-(4-clorobenzil)-6-metil-
1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **8(A)** (500 mg, 84%) como um sólido branco.

LC_1 : $R_t = 3,66$

MS m/z (ES) $[\text{M}-\text{H}]^- = 249$

8(B): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-
il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 4 Etapa 2: Uma mistura do compos-
to **8(A)** (100 mg, 0,39 mmol), ácido 3-acetamidofenilborônico (107 mg, 0,59
mmol), acetato de cobre (79 mg, 0,44 mmol) e piridina (65 μL , 0,79 mmols)
em DMF (3 mL) foi agitada a 65°C durante 15 horas.

A mistura reacional foi diluída com 100 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 20 g. C_{18}) usando água/ CH_3CN 6/4 como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **8(B)** (97 mg, 63%) como um sólido branco.

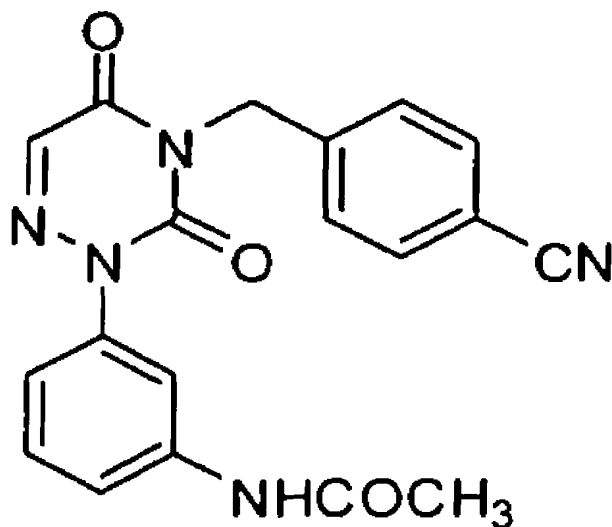
10 LC_1 : $R_t = 4,08$

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384$

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$). δ (ppm): 10.12 (1H, bs), 7,8 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.37 (5H, m),

7.15 (1H, dd), 5 (2H, s), 2.19 (3H, s), 2.05 (3H, s).

15 Exemplo 9: N-(3-(4-(4-cianobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 2.05).



9(A): (Z)-2-Ciano-2-(2-(3-nitrofenil)hidrazono)acetilcarbamatato de etila.

De acordo com o Esquema 5 Etapa 1: A uma suspensão de nitroanilina (5 g, 36,2 mmols) em HCl concentrado (9 mL) e água (50 mL) a 0°C, foi adicionada, gota a gota, durante 30 minutos, uma solução de nitrito de sódio (5 g, 72,4 mmols em 200 mL de água), a suspensão laranja bruta

foi filtrada a 0°C e o sal de diazônio obtido foi adicionado gota a gota durante 1 hora sob agitação vigorosa a uma suspensão de 2-cianoacetato de etila (6,22 g, 39,8 mmols) e acetato de sódio (21,0 g, 257 mmols) em etanol (200 mL). A mistura reacional foi deixada descansar a 0°C durante 1h. A mistura
 5 foi filtrada, lavada com água em seguida etanol resfriado e secada para fornecer (Z)-2-ciano-2-(2-(3-nitrofenil)hidrazono)acetilcarbamato **9(A)** (11,0 g, 100%, 75% de pureza) como um sólido laranja. O sólido bruto foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

R_f = 0,32 CH₂Cl₂/MeOH (95/5)

10 LC₁: Rt = 3,65

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 306

9(B): 2-(3-Nitrofenil)-3.5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1.2.4-triazina-6-carbonitrila.

De acordo com o Esquema 5 Etapa 2: O composto bruto **9(A)** (11,0 g, 75% de pureza) foi agitado com NaOH a 1 M (65 mL) e 200 mL de
 15 água. A mistura heterogênea correspondente foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 h, dois grupos adicionais de NaOH a 1 M (20 mL + 20 mL) foram adicionados. Após a conversão da conclusão, a mistura foi diluída com EtOAc e as camadas aquosas foram sucessivamente decantadas e acidificadas. As camadas aquosas acidificadas foram extraídas com EtOAc e
 20 as camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer o **9(B)** (8 g, 47%) como um sólido amarelo bruto. **9B** foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

LC₁: Rt = 3,46

25 MS m/z (ES) [M-H]⁻ = 258

9(C): 2-(3-nitrofenil)-1,2,4-triazina-3.5(2H,4H)-diona **5.5**.

De acordo com o Esquema 5 Etapa 3: 2-(3-Nitrofenil)-3.5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila (3,8 g) foi sucessivamente dividido em 8 frascos de micro-ondas, diluído com uma solução aquosa de
 30 HCl (6N, 10 mL) e foi irradiado sob micro-ondas a 150°C durante 1 hora. Os sólidos marrom-claros foram combinados, filtrados e secados para fornecer o ácido correspondente (6,5 g, 76% de produção).

LC₁: Rt = 2,08

Uma solução de ácido 2-(3-nitrofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico (3g) em difeniléter (30 mL) foi refluxada du-
rante 1 hora e resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi resfriada
5 bruscamente com solução de NaOH a 1 M. A camada aquosa básica foi em
seguida acidificada e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgâni-
cas foram sucessivamente lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄,
filtradas e concentradas. 1g (40% de produção) de 2-(3-nitrofenil)-1,2,4-
triazina-3,5(2H,4H)-diona **9(C)** foi recuperado e usado na próxima etapa sem
10 qualquer outra purificação.

LC₁: Rt = 2,95

9(D): N-(3-(3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **5.6**.

De acordo com o Esquema 5 Etapa 4: A uma mistura do com-
posto **9(C)** (2 g, 8,54 mmols) e 60 mL de H₂O/EtOH 50/50 e ácido acético
15 (0,488 mL, 8,54 mmols) foi adicionado ferro (2,24 g, 40,1 mmols). A mistura
reacional foi aquecida a 80 C. Uma solução de NaOH a 1 M foi adicionada
até pH neutro. A mistura foi filtrada sobre celita. As camadas aquosas foram
diluídas com EtOAc e decantadas. As camadas orgânicas combinadas foram
acidificadas até o pH = 2 e extraídas com EtOAc. As camadas orgânicas
20 combinadas foram sucessivamente lavadas com salmoura, secadas sobre
MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer 1,2 g (69% de produção) do
composto bruto 2-(3-aminofenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona que é usado
na próxima etapa sem qualquer outra purificação.

LC₁: Rt = 1,74

25 MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 205,2.

A uma solução agitada de 2-(3-aminofenil)-1,2,4-triazina-
3,5(2H,4H)-diona (1,2 g, 5,88 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado anidri-
do acético (1,2 g, 11,8 mmols) e a mistura foi aquecida a 50°C. Após 2h a
mistura foi resfriada em temperatura ambiente, resfriada bruscamente com
30 água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas foram la-
vadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para
fornecer 900 mg. 62% de produção. de N-(3-(3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-

triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **9(D)** (900 mg, 62%) que é usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação.

LC₁: Rt = 2.23

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 247,1.

- 5 **9(E)**: N-(3-(4-(4-cianobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 5 Etapa 5: Uma suspensão de N-(3-(3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (50 mg, 0,203 mmol), 4-cianobenzilbrometo (40 mg, 0,203 mmol) e carbonato de potássio (31 mg, 0,223 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi agitada a 60°C durante 15h. A mistura reacional foi em seguida dividida entre AcOEt e água. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 10 g de SiO₂) usando DCM/MeOH 98/2 como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-cianobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **9(E)** (26 mg, 35%) como um sólido branco.

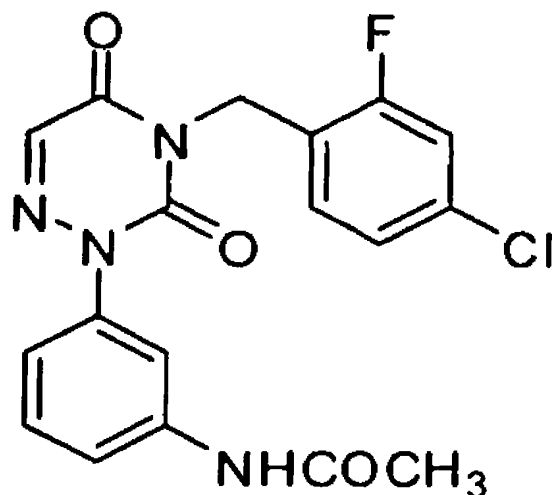
LC₁: Rt = 3,47

- 20 MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 362 e (ES) [M-H]⁻ = 360.

¹H-RMN (DMSO-d₆). δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,85 - 7,80 (4H, m), 7,60 - 7,55 (3H, m).

7,41 - 7,36 (1H, t), 7,18 - 7,16 (1H, m), 5,07 (2H, s), 2,05 (3H, s).

- Exemplo 10: N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 2.20).



10(A): N-(3-(5-metóxi-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 6 Etapa 1: A uma solução agitada de 5-metóxi-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (1 g, 7,9 mmols) em DMF (5 mL) foram
 5 sucessivamente adicionados o ácido 3-acetamidofenilborônico (1,4 g, 7,9 mmols), acetato de cobre(II) (1,4 g, 7,9 mmols) e piridina (1,2 g, 7,9 mmols). A mistura foi agitada durante a noite a 60^oC. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas
 10 sucessivamente com água, salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna de 70 g. CH₂Cl₂/MeOH 98/2 para fornecer (0,493 g, 24%) de N-(3-(5-metóxi-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

LC₁: Rt = 2,46

15 MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 261,2

10(B): N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 6 Etapa 2: A uma solução agitada de N-(3-(5-metóxi-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (40 mg, 0,15
 20 mmol) em acetonitrila (3 mL), foram adicionados 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenzeno (52 mg, 0,23 mmol) e iodeto de sódio (46 mg, 0,31 mmol). A mistura foi aquecida, irradiada a 160^oC sob irradiação de micro-ondas. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com aceta-

to de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água em seguida com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna de 5 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 para fornecer o N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **10(B)** como um sólido amarelo (13 mg, 22%).

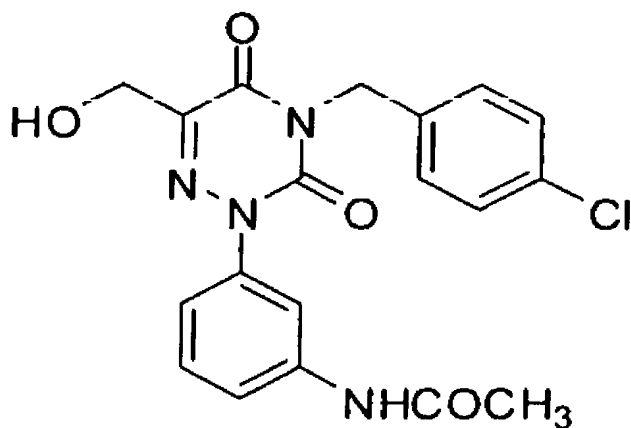
LC_1 : $\text{Rt} = 3,98$

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389,2$

pf = 184°C

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 10,14 (1H, s), 7,85 - 7,81 (2H, m), 7,57 - 7,13 (6H, m), 5 (2H, s), 2,06 - 2,03 (3H, m).

Exemplo 11: N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 5.14).



15

11(A): 2-(2-(3-Acetamidofenil)hidrazono)-2-cianoacetilcarbamato de (Z)-etila.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 1: A uma suspensão de 3-aminofenilacetamida (1,50 g, 9,9 mmols), em HCl concentrado (2,5 mL) e água (11 mL) a 0°C foi adicionada gota a gota durante 30 min uma solução de nitrito de sódio (1,38 g, 19,9 mmols) em água (20 mL). A suspensão laranja bruta foi agitada a 0°C e o sal de diazônio obtido foi adicionado gota a gota durante 1 hora sob agitação vigorosa a uma suspensão feita de composto N-cianoacetiluretano (1,71 g, 10,9 mmols) e acetato de sódio (5,82 g, 70,9 mmols) em etanol (37 mL). A mistura reacional foi agitada a 0°C duran-

20

te 2 h. A mistura resultante marrom foi sucessivamente filtrada, lavada com água, etanol resfriado, Et₂O e secada para fornecer o (Z)-2-ciano-2-(2-(3-acetamidofenil)hidrazono)acetilcarbamato de etila de hidrazona **11(A)** (3,18 g, 99%).

5 **11(B):** N-(3-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 2: Uma mistura do composto **11(A)** (3,18 g, 9,9 mmols) em água (10 mL) e hidróxido de sódio (0,40 g, 9,9 mmols) foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente. A mistura
10 foi filtrada. O precipitado foi secado sob vácuo para fornecer N-(3-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **11(B)** (1,9 g, 69%) como um sólido laranja.

LC₁: Rt = 2,75

MS m/z (ES) [M-H]⁺ = 270

15 **11(C):** N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 3: Uma suspensão de **11(B)** (500 mg, 1,8 mmol), brometo de 4-clorobenzila (455 mg, 2,2 mmol) e carbonato de potássio (510 mg, 3,7 mmol) em CH₃CN (10 mL) foi agitada 12h sob
20 refluxo. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e 100 mL de água foram adicionados. A camada aquosa foi extraída três vezes com DCM (100 mL). As camadas orgânicas foram misturadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (co-
25 luna pré-empacotada AIT Flashmart 50 g de SiO₂) usando CH₂Cl₂/MeOH (98/2) como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **11(C)** (460 mg, 63%) como um sólido bege.

30 **11(D):** Ácido 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 4: Uma mistura do composto **11(C)** (2,00 g, 5.1 mmols) e ácido clorídrico a 33% (30 mL) foi agitada ao

refluxo durante 3h. O solvente foi removido, concentrado sob pressão reduzida e em seguida o resíduo bruto foi tratado com uma solução saturada de Na_2CO_3 (50 mL). A camada aquosa foi acidificada ($\text{pH} = 4$) com ácido acético ($\text{pH} = 4$) e a mistura reacional foi filtrada para fornecer ácido 4-(4-clorobenzil)-2-(3-aminofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico (1,65 g, 88%) como um sólido bege.

A uma solução do ácido (clorobenzil)-2-(3-aminofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico bruto (1,65 g) em THF (50 mL) foi adicionado o acetil cloreto (751 μL , 10.4 mmols) gota a gota. A mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com água (2 mL) e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 4-(4-clorobenzil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico **11(D)** (1,70 g, 98%) como um sólido bege.

11(E): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 5: A uma solução de **11(D)** (380 mg, 0,92 mmol) e diisopropiletilamina (189 μL , 1,1 mmol), em THF (10 mL), a 0°C , sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado cloroformiato de etila (101 μL , 1,06 mmol), gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 1 h em seguida tratada gota a gota com uma solução de boroidreto de sódio (90 mg, 2,38 mmols) em água (2 mL). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e resfriada bruscamente lentamente com uma solução saturada de NaHCO_3 (100 mL). A camada aquosa foi extraída três vezes com CH_2Cl_2 (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart 20 g de SiO_2) usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3 como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **11(E)** (32 mg, 9%) como um sólido branco.

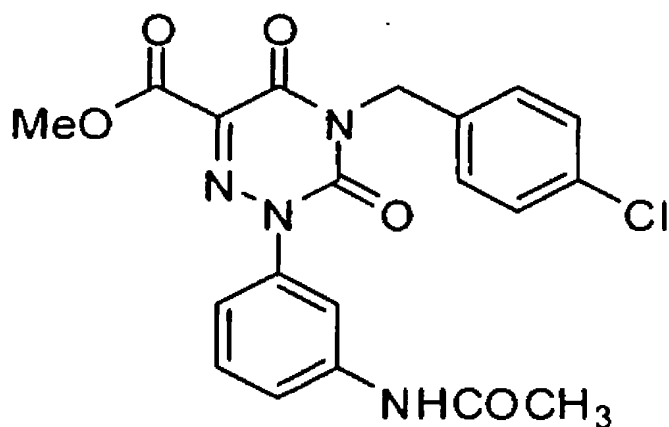
LC_2 : $R_t = 2,07$

MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 400,8$

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,82 (1H, t), 7,56 (1H, dd),

7,4 (5H, m), 7,17 (1H, dd), 5 (2H, s), 5,31 (1H, t, 6Hz), 4,4 (2H, d, 6Hz), 2,05 (3H, s).

Exemplo 12: 4-(4-Clorobenzil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de metila (Composto Final 5.17).



De acordo com o Esquema 7 Etapa 5: A uma solução de ácido 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico **11(D)** (80 mg, 0,19 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C uma solução de trimetilsilildiazometano a 2 M (1,3 mL, 2,70 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18h. A mistura foi diluída com 100 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 100 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada AIT Flashmart de 7 g de SiO₂) usando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluente para fornecer um sólido amarelo. O sólido foi também triturado com diisopropiléter e filtrado para fornecer 4-(4-clorobenzil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de metila (35 mg, 42%) como um sólido bege.

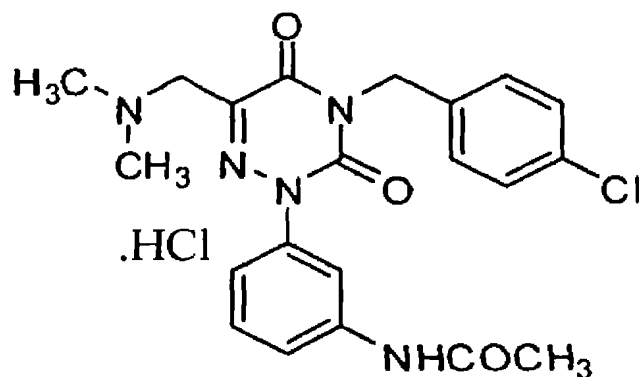
LC₁: Rt = 3,95

MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 428,0$

pf = 193°C

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,84 (1H, bs), 7,45 (5H, m), 7,3 (3H, m), 5,15 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,2 (3H, s).

- 5 Exemplo 13: Cloridrato de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 5.15).



13(A): N-(3-(6-(bromometil)-4-(4-clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

- 10 De acordo com o Esquema 7 Etapa 6: A uma solução de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (500 mg, 1,25 mmol) em acetonitrila (20 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado tribrometo fosforoso (176 μL , 1,87 mmol) gota a gota e a mistura foi refluxada durante 90 min. A mistura reacional foi diluída
- 15 com 200 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 (200 mL) e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM (200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas para serem secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(bromometil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida

- 20 **13(A)** (540 mg, 93%) como um sólido amarelo.

13(B): Cloridrato de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

- De acordo com o Esquema 7 Etapa 7: Uma solução de **13(A)** (60 mg, 0,13 mmol), (1 mL), e dimetilamina a 2 M (em metano 1,23 μL , 0,65 mmol) em DMF (1 mL) foi irradiada a 80°C sob irradiação de micro-ondas du-
- 25

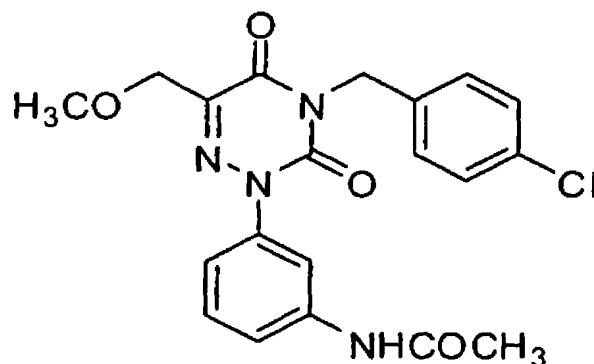
rante 5 min. A mistura foi diluída com 50 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 , e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 50 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart de 5g de SiO_2) usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 como eluente para fornecer um sólido branco. O sólido foi dissolvido em DCM (3 mL) e cloreto de hidrogênio a 1 N (2 mL) foi adicionado. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o cloridrato de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida de sal de HCl **13(B)** (17 mg, 28%) como um sólido bege. LC_2 : $R_t = 1,74$

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,9$

pf = 143^0C

^1H -RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 10.27 (1H, bs), 10.09 (1H, bs), 7.98 (1H, t), 7.47 (6H, m), 7.21 (1H, dq), 5.02 (2H, s), 4.3 (2H, s), 2.87 (6H, s), 2.06 (3H, s).

Exemplo 14: N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Composto Final 5.16).



14(A): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(iodometil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 6: Uma mistura de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-

(bromometil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (200 mg, 0,43 mmol) e iodeto de sódio (97 mg, 0.65 mmol) em acetona (10 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (100 mL) e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 100 mL de DCM. A camada orgânica foi combinada e sucessivamente secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(iodometil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **14(A)** (220 mg) como um sólido branco. O produto título foi usado na próxima reação sem qualquer outra purificação.

10 LC_2 : $R_t = 2,69$

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510,7$

14(B): N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acordo com o Esquema 7 Etapa 7: A uma solução resfriada de **14(A)** (220 mg, 0,43 mmol) em DMF (2 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado gota a gota a 0°C metóxido de sódio a 2 M (em metanol, 215 μl , 0,43 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 1h. A mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart de 25g C_{18}) usando água/ CH_3CN 6/4 como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida **14(B)** (16 mg, 9%) como um sólido amarelo.

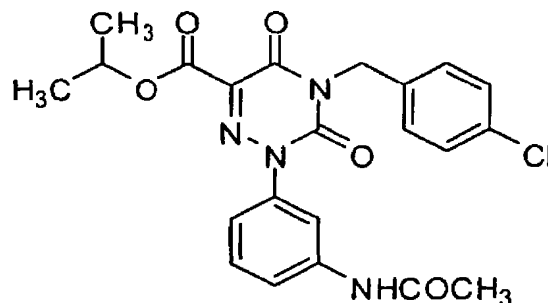
25 LC_2 : $R_t = 2,36$

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,8$

pf = 97°C

^1H -RMN (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,15 (1H, bs), 7,82 (1H, t), 7,57 (1H, dd), 7,4 (5H, m), 7,17 (1H, dd), 5 (2H, s), 4,34 (2H, s), 2,05 (3H, s).

Exemplo 15: 2-(3-Acetamidofenil)-4-(4-clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de isopropila (Composto Final 5.18).



De acordo com o Esquema 7 Etapa 5: Uma mistura de ácido 4-(4-clorobenzil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico **7.6** (100 mg, 0,24 mmol), isopropilálcool (3 mL) e ácido sulfúrico (2 gotas) foi aquecida a 80⁰C durante 20 horas. A mistura reacional
 5 foi diluída com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM (50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e seletivamente secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart de 7 g de SiO₂) usando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluente para fornecer 4-(4-clorobenzil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de isopropila (33 mg, 30%) como um sólido bege.

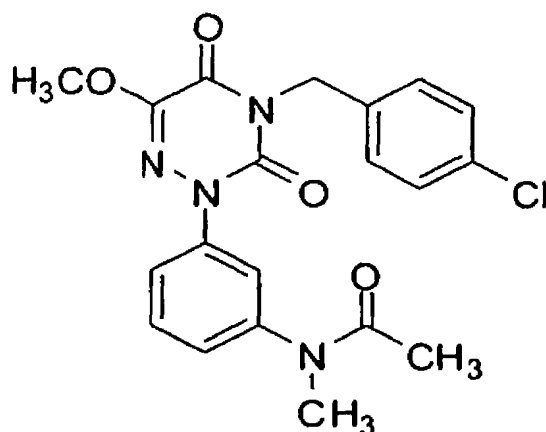
LC₂: Rt = 2,65

15 MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 457,0

pf = 183°C

¹H-RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,19 (1H, bs), 7,84 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,41 (5H, m), 7,16 (1H, dd), 5,13 (1H, m), 4,97 (2H, s), 2,05 (3H, s), 1,27 (6H, d).

Exemplo 16: N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida (Composto Final 4.133).
 20



De acordo com o Esquema 9 Etapa 1: A uma solução de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (70 mg, 0,17 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C hidreto de sódio ((55%) 11 mg, 0,26 mmol). A suspensão foi agitada 10 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, iodeto de metila (87 µl, 1,40 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura foi diluída com 100 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 100 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas para serem sucessivamente secadas sobre MgSO₂, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart de 10 g de SiO₂) usando CH₂Cl₂/MeOH 99/1 como eluente para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida (54 mg, 75%) como um sólido branco.

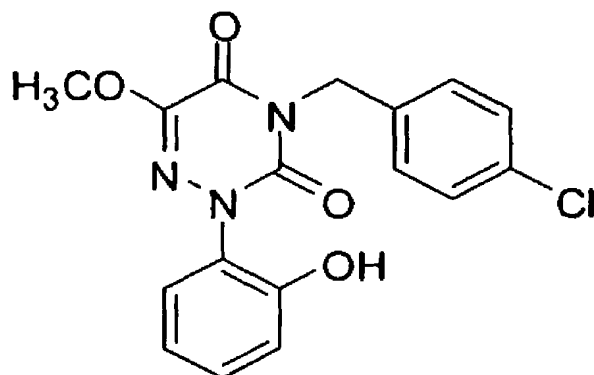
LC₁: Rt = 4,09

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 414,0

pf = 157°C

¹H-RMN (DMSO-d₆). δ (ppm): 7,5 (8H, m). 5,01 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,5 (3H, s).

Exemplo 17: 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (Composto Final 4.143).



17(A): 4-(4-Clorobenzil)-6-bromo-2-(2-hidroxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 9 Etapa 1: A uma solução de 4-(4-clorobenzil)-6-bromo-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (150 mg, 0.35 mmol) em DCM (2 mL) resfriada a -78°C foi adicionado gota a gota BBr₃ (0,710 mL, 0.710 mmol). A mistura reacional foi agitada 1 h a -78°C e foi resfriada bruscamente com MeOH. A mistura foi deixada atingir a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. 131 mg (produção = 90%) de 4-(4-clorobenzil)-6-bromo-2-(2-hidroxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona foram recuperados como um sólido bege que foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

17(B): 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 9 Etapa 2: A uma solução de 4-(4-clorobenzil)-6-bromo-2-(2-hidroxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0,130 g, 0.32 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionada, gota a gota, a 0°C uma solução a 2 M de metóxido de sódio (0,32 mmol, 0,160 mL). A mistura foi agitada 1 h a 0°C. Mais 1 equivalente de uma solução a 2 M de metóxido de sódio foi necessário para completar a conversão. Em seguida a mistura reacional foi resfriada bruscamente com água. As camadas aquosas foram neutralizadas até o pH = 7 e extraídas com acetato de etila (x3). A camada orgânica foi combinada e sucessivamente lavada com água em seguida, salmoura,

secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna pré-empacotada de 10 g. DCM/MeOH 98/2 para fornecer (30 mg, produção = 26%) 30 mg (produção = 26%) de 4-(4-clorobenzil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona

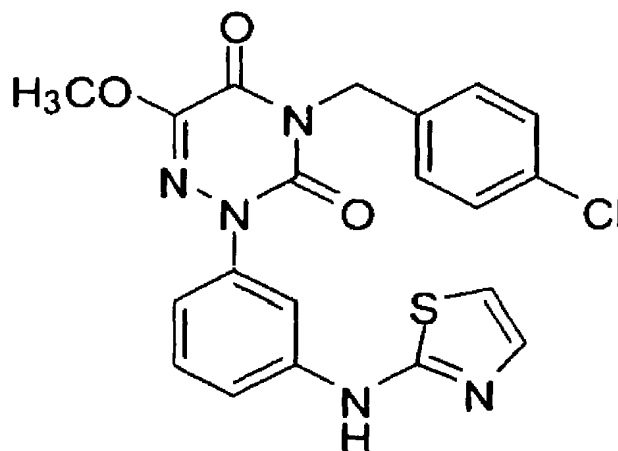
5 **4.143** que foram recuperados como um sólido branco.

LC₂: Rt = 2,45

pf = 164 - 165°C

¹H-RMN (DMSO-d₆). δ (ppm): 7,4 (4H, s), 7,30 - 7,23 (2H, m), 6,95 - 6,82 (2H, m), 5 (2H, s), 3,74 (3H, s).

10 Exemplo 18: 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (Composto Final 4.144).



18(A): 2-(3-Aminofenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 9 Etapa 1: Uma mistura de N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)il)fenil)acetamida (500 mg, 1,24 mmol) em uma solução a 6 N de HCl (10 mL) e THF (10 mL) foi agitada ao refluxo durante 3 horas. O THF foi evaporado e a camada aquosa foi basificada com solução saturada de NaHCO₃ até pH neutro. A camada aquosa foi em seguida extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas foram combinadas para serem sucessivamente lavadas com água em seguida com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi azeotropado com acetonitrila

para fornecer 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona como um sólido bege (423 mg, 94,5%).

18(B): 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

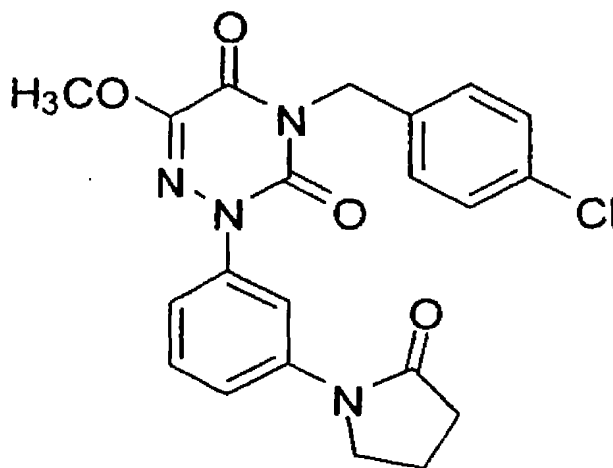
- 5 De acordo com o Esquema 9 Etapa 2: A uma solução de 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (125 mg, 0,34 mmol) em etanol (10 mL) foram adicionados bromotiazol (124 µl, 1,4 mmol) e 5 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional foi aquecida para 100°C durante 48 horas. A mistura reacional foi resfriada
10 bruscamente e neutralizada com NaHCO₃ sat. e extraída em acetato de etila (x3). As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O sólido oleoso bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna pré-empacotada de 10 g. cicloexano/acetato de etila 70/30 para fornecer 10 mg
15 de 4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **4.144** (Produção = 6,5%) como um sólido branco.

LC₂: Rt = 2,82

pf = 176 - 178°C

- ¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 10,4 (1H, s), 8,0 (1H,s), 7,6 - 6,9 (9H, m), 5,0
20 (2H,s), 3,8 (3H,s).

Exemplo 19: 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (Composto Final 4.145).



De acordo com o Esquema 9 Etapa 2: A uma solução de 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (100 mg, 0,27 mmol) (1 mL) e NEt_3 (78 μL , 0,55 mmol) em DMF foi adicionado cloreto de bromobutirila (36 μL , 0,30 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante 4 horas em seguida resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica pré-empacotada (10 g) 8:2 de ciclohexano/acetato de etila 80/20 para fornecer 4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **4.145** como um sólido branco (6 mg, 5%).

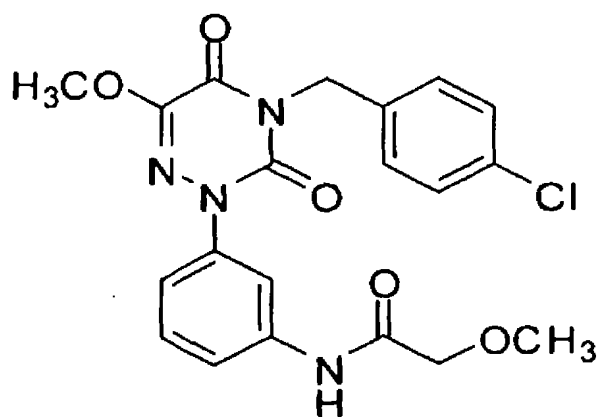
LC_2 : $R_t = 2,64$

MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 427.0$

pf = 91 - 93°C

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 7.9 (1H, s), 7.6 - 7,3 (7H, m), 5,2 (2H, s), 3,9 (3H, s), 1,5 - 0,9 (6H, m).

Exemplo 20: N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida (Composto Final 4.141).



De acordo com o Esquema 9 Etapa 2: Uma mistura de 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (100 mg, 0,28 mmol), DMF (4 mL), diisopropiletilamina (95 μL , 0,56 mmol) e cloreto de metoxiacetila (30 μL , 0,33 mmol) foi agitada sob nitrogênio em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com 50 mL de uma solu-

ção saturada de carbonato de sódio e a camada aquosa foi extraída duas vezes com 50 mL de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas para serem secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um sólido marrom. O sólido bruto foi purificado por cromatografia instantânea com sílica-gel (coluna pré-empacotada Merck Flashmart de 15g de SiO_2) usando AcOEt /cicloexano 4/6 como eluente para fornecer um sólido bege. O sólido foi lavado com dietiléter para fornecer N-(3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida **4.141** (84 mg, 70%) como um sólido branco.

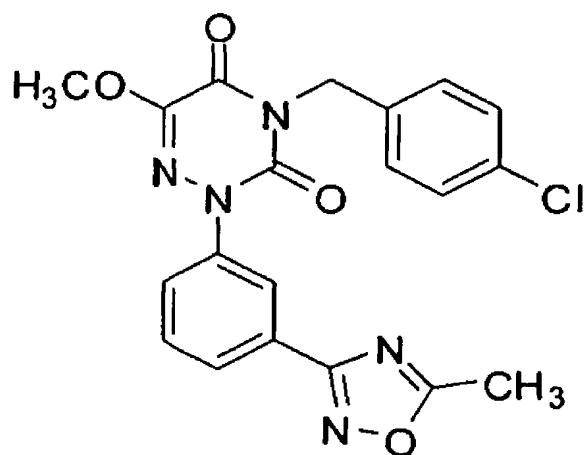
10 LC_2 : $R_t = 2,48$

MS m/z (ES) $[M+H]^+ = 431,0$

pf = 143°C

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 10,1 (1H, bs), 8,01 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,4 (5H, m), 7,33 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,38 (3H, s).

15 Exemplo 21: 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (Composto Final 4.146).



21(A): 3-(4-(4-Clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila.

De acordo com o Esquema 2 Etapa 3: A uma solução de 6-bromo-4-(4-clorobenzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0,600 g, 1,9 mmol) em DCM (8 mL) foram adicionados ácido 3-cianofenilborônico (0,42 g, 2,8 mmols), acetato de cobre(II) (0,069 g, 0,38 mmol), piridina (0,3 g, 3,8 mmols) e N-óxido de piridina (0,2 g, 2,1 mmols) e a mistura foi agitada durante a noi-

te em temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água em seguida com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas.

- 5 O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna pré-empacotada de 30 g, cicloexano/acetato de etila 85/15 para fornecer 3-(4-(4-clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila (300 mg, 38%) que foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

21(B): 3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila.

- De acordo com o Esquema 2 Etapa 4: A uma solução agitada de 3-(4-(4-clorobenzil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila (0,300 g, 0,72 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada, gota a gota, a 0°C, solução de metóxido de sódio a 2 M (0,72 mmol, 0,359 mL). A
- 15 mistura foi agitada 1 hora a 0°C em seguida resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água em seguida com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna pré-empacotada de 10 g, DCM a
- 20 100%. 150 mg (Produção = 57%) de 3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila foram recuperados e usados durante a próxima etapa.

21(C): (Z)-3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N'-hidroxibenzamidina.

- 25 De acordo com o Esquema 9 Etapa 1: A uma solução agitada de 3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila (150 mg, 0,41 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado hidroxilamina (0,100 mL de uma solução a 50% em água, 1,2 mmol) e a mistura foi aquecida a 80°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada brusca-
- 30 mente com uma solução de cloreto de amônio saturada e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água, com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concen-

tradas para fornecer (Z)-3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N'-hidroxibenzamidina (150 mg, 99%) que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação.

21(D): 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 9 Etapa 2: Uma mistura de (Z)-3-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N'-hidroxibenzamidina (150 mg, 0,4 mmol), ortoacetato de trietila (2 mL) e de ácido sulfúrico (1 gota) foi agitada a 100°C 4 horas.

A mistura reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3).

As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna pré-empacotada de 10 g, ciclohexano/acetato de etila 80/20 para fornecer 4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona **4.146** (40 mg, Produção = 25%) como um sólido branco.

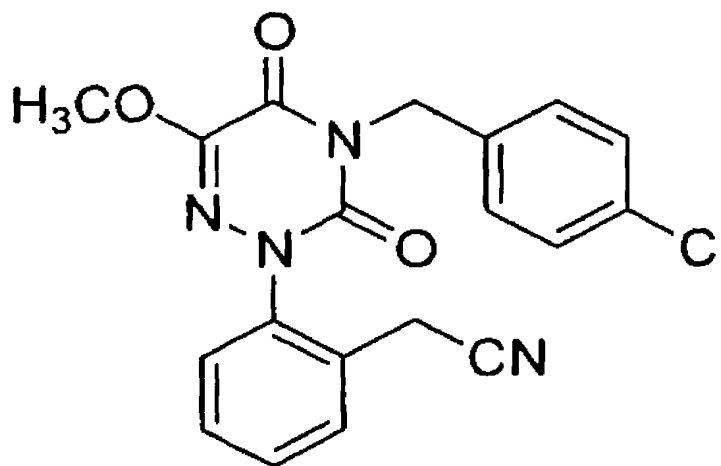
LC_2 : Rt = 2.88

MS m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,0$

pf = 163 - 165°C

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 8,27 (1H, bs), 7,98 (1H, d), 7,82 - 7,78 (1H, m), 7,68 (1H, t), 7,44 - 7,36 (4H, m), 5,03 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,68 (3H, s)

Exemplo 22: 2-(2-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrila (Composto Final 4.167).



22(A): 6-Bromo-4-(4-clorobenzil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 2 Etapa 3: A uma solução de 6-bromo-4-(4-clorobenzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0,400 g, 1.3 mmol) em DMF (8 mL) foram adicionados ácido 2-(hidroximetil)fenilborônico (0,29 g, 1.9 mmol), acetato de cobre(II) (0.23 g, 1.3 mmol) e piridina (0.20 g, 2,5 mmols) e a mistura foi deixada agitar durante a noite a 60°C. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturada. O precipitado formado foi filtrado, lavado primeiro com água e em seguida com éter dietílico. 330 mg (Produção = 62%) de 6-bromo-4-(4-clorobenzil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona foram recuperados. O produto foi puro o suficiente para ser usado sem qualquer purificação.

22(B): 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 2 Etapa 4: A uma solução agitada de 6-bromo-4-(4-clorobenzil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0.330 g, 0.79 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionada, gota a gota, a 0°C, solução de metóxido de sódio a 2 M (0.79 mmol, 0.40 mL). A mistura foi agitada 1 hora a 0°C em seguida resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água em seguida com salmoura. secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas.

270 mg (Produção = 92,5%) de 4-(4-clorobenzil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona foram recuperados. O produto foi puro o suficiente para ser usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

- 5 **22(C):** 2-(2-(Bromometil)fenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona.

De acordo com o Esquema 9 Etapa 1: A uma solução agitada de 4-(4-clorobenzil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (70 mg, 0,19 mmol) em CH₃CN (10 mL), foi adicionado tribrometo fosforoso (76 mg, 0,28 mmol) e a mistura foi aquecida a 60⁰C durante duas horas. A mistura reacional foi diluída com 100 mL de água e a camada aquosa foi extraída com DCM (x2). As camadas orgânicas combinadas foram sucessivamente lavadas com água, com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer 70 mg (Produção = 15 86%) de 2-(2-(bromometil)fenil)-4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona. O produto foi puro o suficiente para ser usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

22(D): 2-(2-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrila.

20 De acordo com o Esquema 9 Etapa 2: Uma mistura de 4-(4-clorobenzil)-2-(2-(bromometil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (70 mg, 0,16 mmol) em DMF (2 mL) e cianeto de potássio (31 mg, 0,13 mmol) foi agitada a 20⁰C 12 horas. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila (x3). As camadas orgânicas 25 combinadas foram sucessivamente lavadas com água, salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea, coluna pré-empacotada de 10 g, DCM/MeOH 99/1 para fornecer 2-(2-(4-(4-clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrila **4.167** (50 mg, Produção = 81%) como 30 um óleo branco.

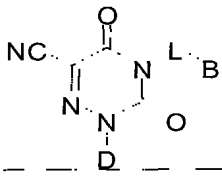
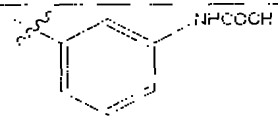
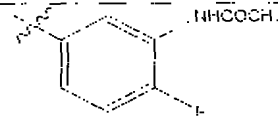
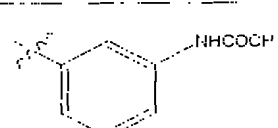
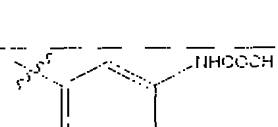
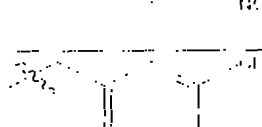
LC₂: Rt = 2,63

MS m/z (ES) [M+H]⁺ = 383,0

^1H -RMN (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,58 - 7,36 (4H, m), 7,44 - 7,36 (4H, m), 5 (2H, s), 4,02 (2H, s), 3,8 (3H, s)

- Os compostos nas seguintes Tabelas foram sintetizados de acordo com os exemplos prévios, como denotado na coluna como "Exp. Nr". Os compostos denotados com o asterisco foram exemplificados nos Exemplos.

Tabela 1:

Composto N°	Exemplo n°		
1,01*	1,01		
1,02	1,01		
1,03	1,01		
1,04	1,01		
1,05	1,01		

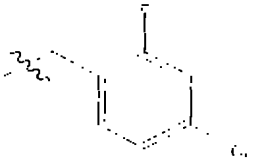
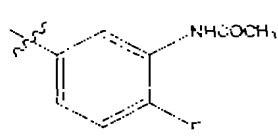
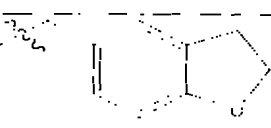
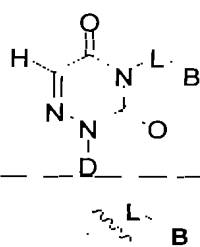
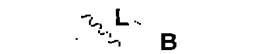
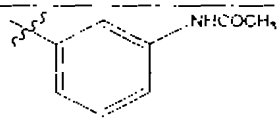
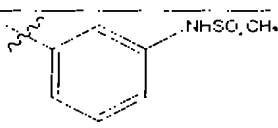
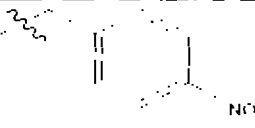
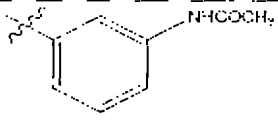
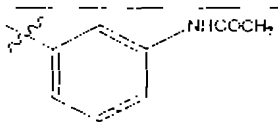
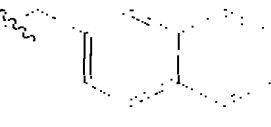
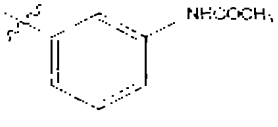
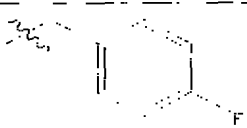
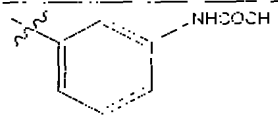
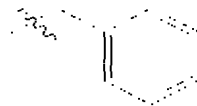
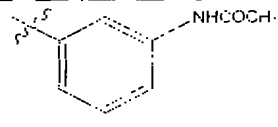
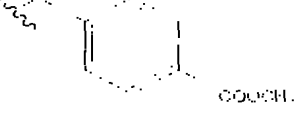
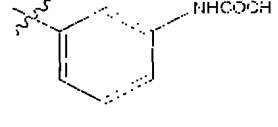
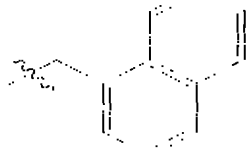
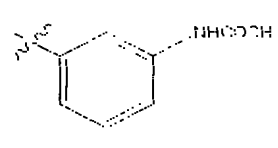
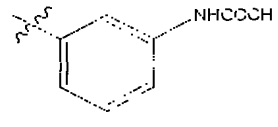
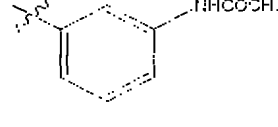
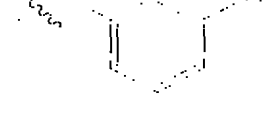
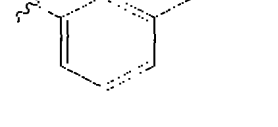
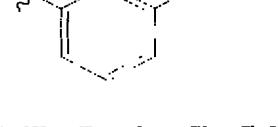
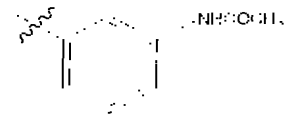
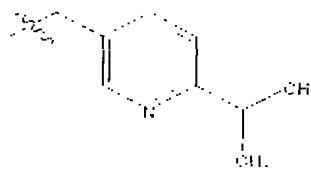
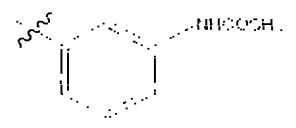
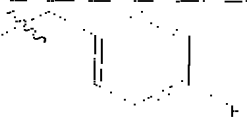
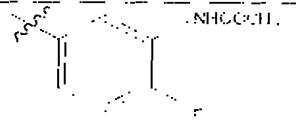
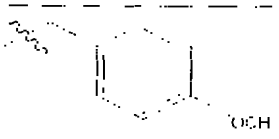
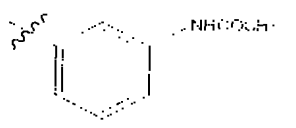
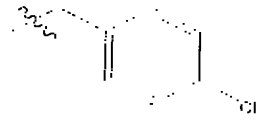
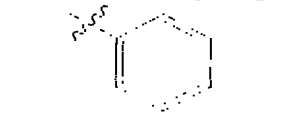
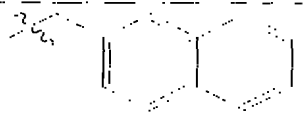
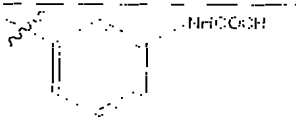
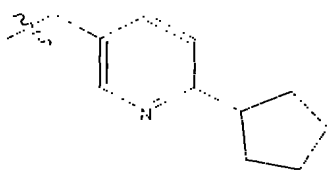
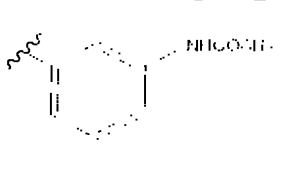
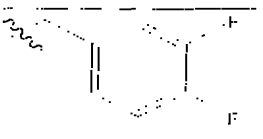
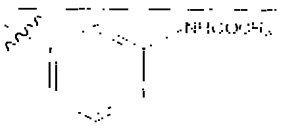
1,06	1,01		
1,07	1,01		

Tabela 2:



Composto N°	Exemplo n°		
2,01*	2,01		
2,02	2,01		
2,03	2,01		
2,04	2,01		
2,05*	2,05		
2,06	2,05		

2,07	2,05		
2,08	2,05		
2,09	2,05		
2,10	2,05		
2,11	2,05		
2,12	2,05		
2,13	2,05		
2,14	2,05		
2,15	2,05		
2,16	2,05		

3,04	3,01		
3,05	3,01		
3,06	3,01		
3,07	3,01		
3,08	3,01		
3,09	3,01		
3,10	3,01		
3,11	3,01		
3,12	3,01		
3,13	3,01		

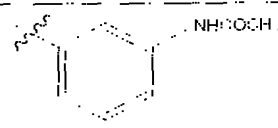
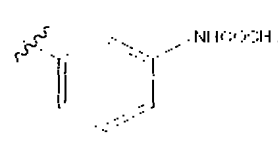
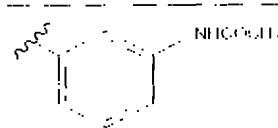
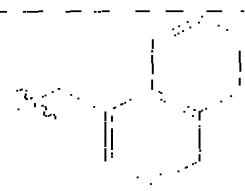
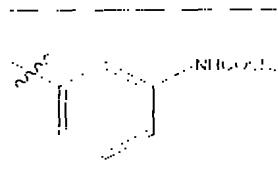
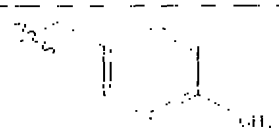
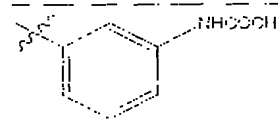
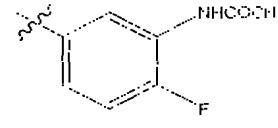
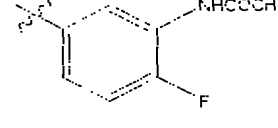
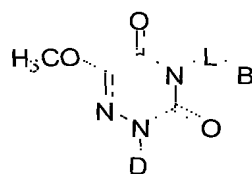
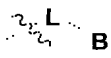
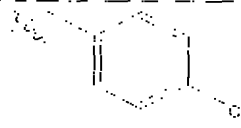
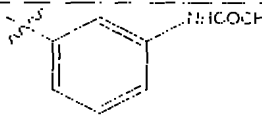
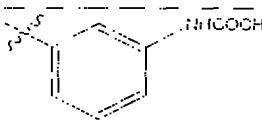
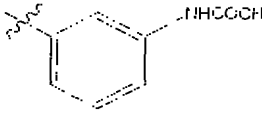
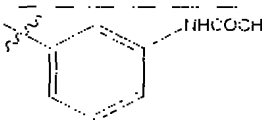
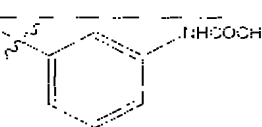
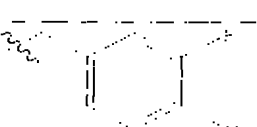
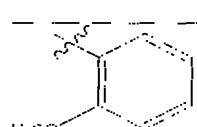
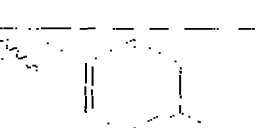
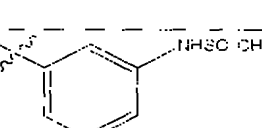
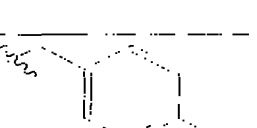
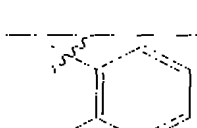
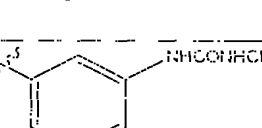
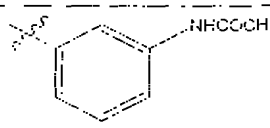
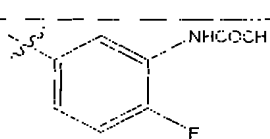
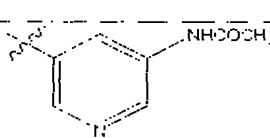
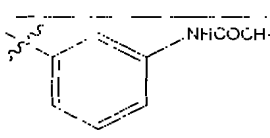
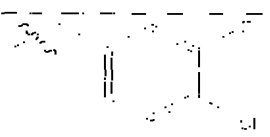
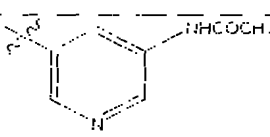
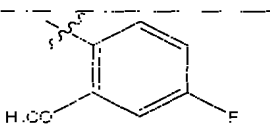
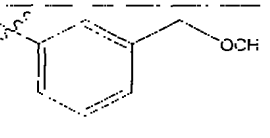
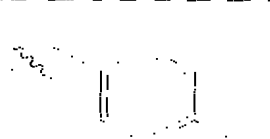
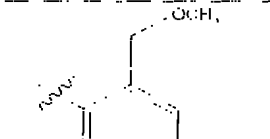
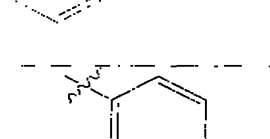
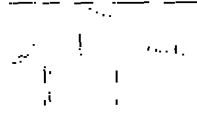
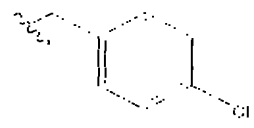
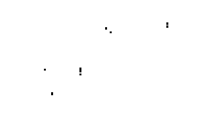
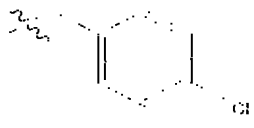
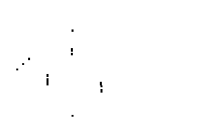
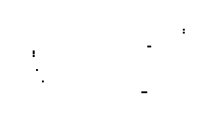
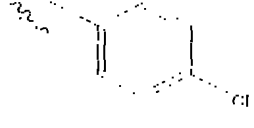
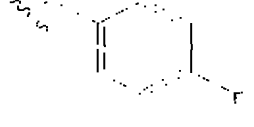
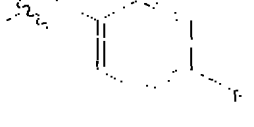
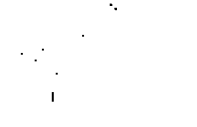
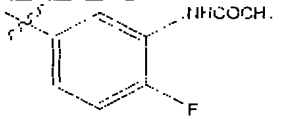
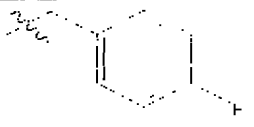
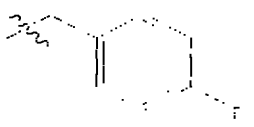
3,14	3,01		
3,15	3,01		
3,16	3,01		
3,17	3,01		
3,18	3,01		
3,19	3,01		
3,20	3,01		

Tabela 4:

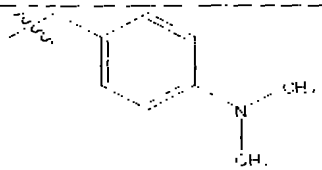
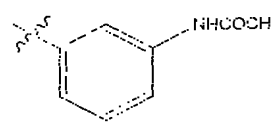
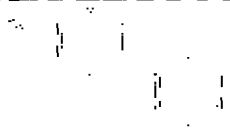
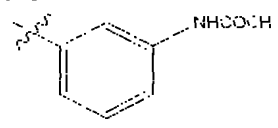
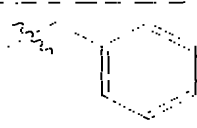
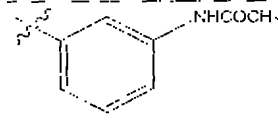
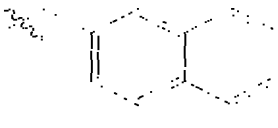
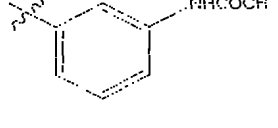
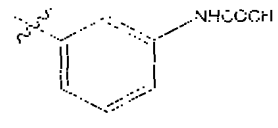
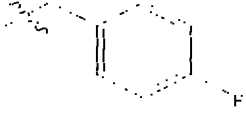
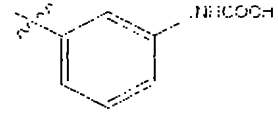
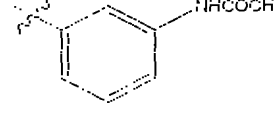
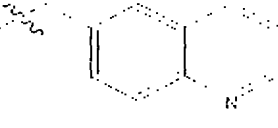
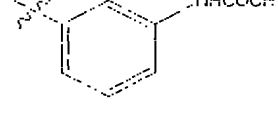
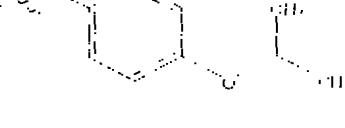
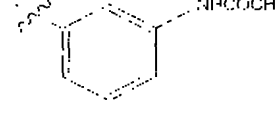


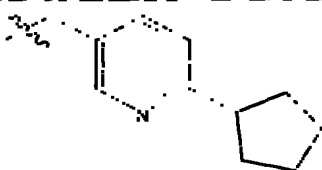
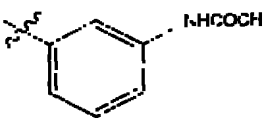
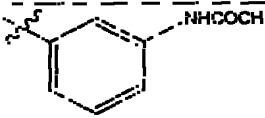
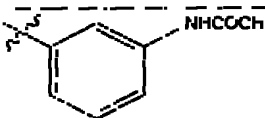
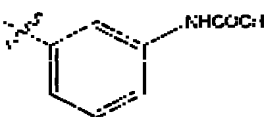
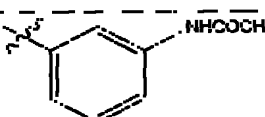
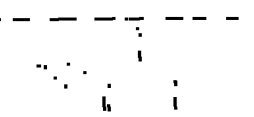
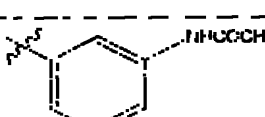
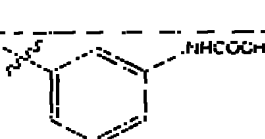
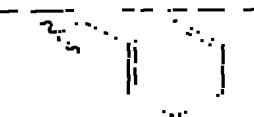
Composto	Exemplo		
N°	N°		
4,01*	4,01		
4,02	4,01		
4,03	4,01		
4,04	4,01		
4,05	4,01		
4,06	4,01		
4,07	4,01		
4,08	4,01		
4,09	4,01		

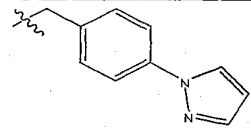
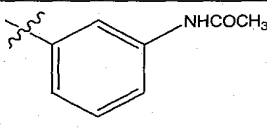
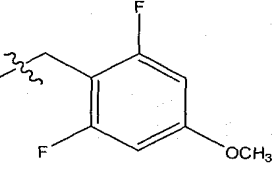
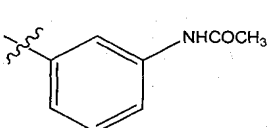
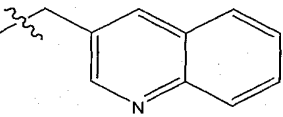
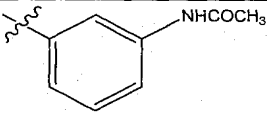
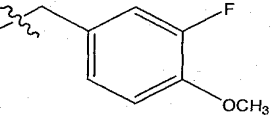
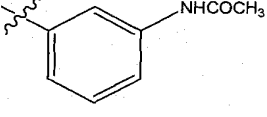
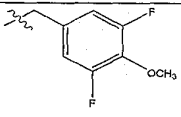
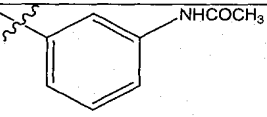
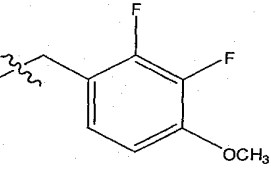
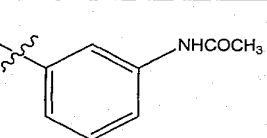
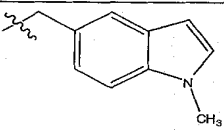
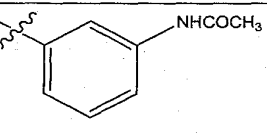
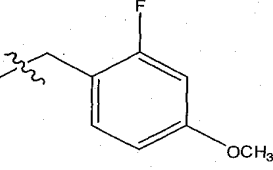
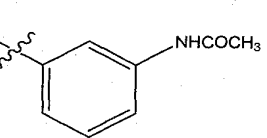
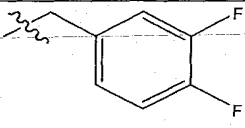
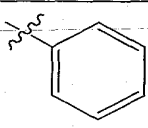
4,10	4,01		
4,11	4,01		
4,12	4,01		
4,13	4,01		
4,14	4,01		
4,15	4,01		
4,16	4,01		
4,17	4,01		
4,18	4,01		
4,19	4,01		

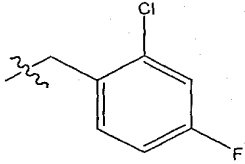
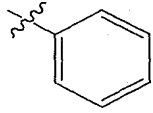
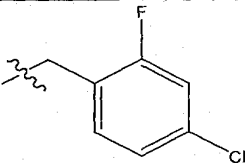
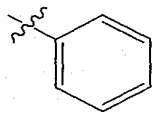
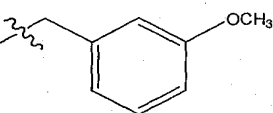
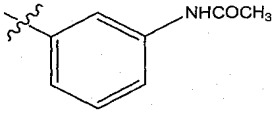
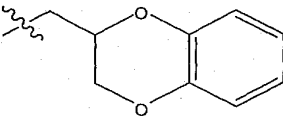
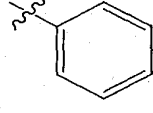
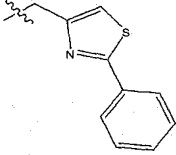
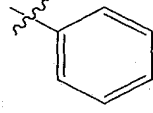
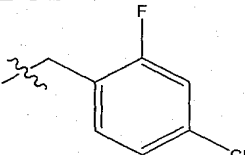
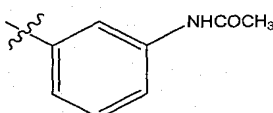
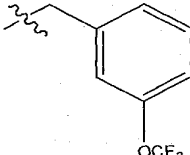
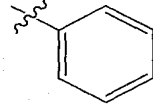
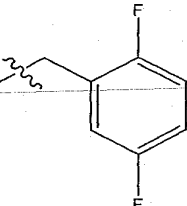
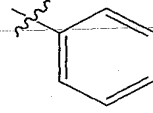
4,20	4,01		
4,21	4,01		
4,22	4,01		
4,23	4,01		
4,24	4,01		
4,25	4,01		
4,26	4,01		
4,27	4,01		
4,28	4,01		
4,29	4,01		

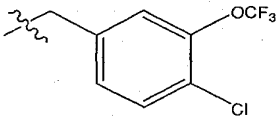
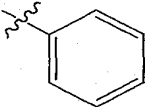
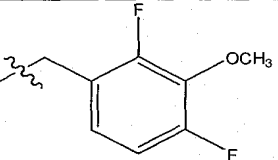
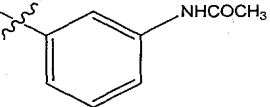
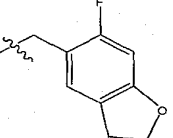
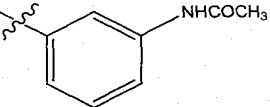
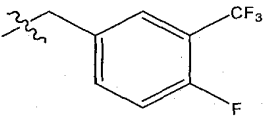
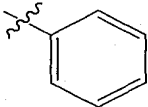
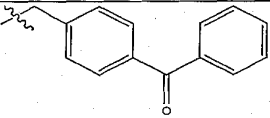
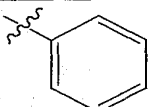
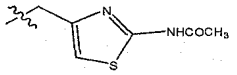
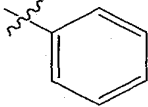
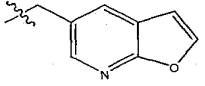
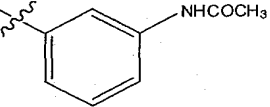
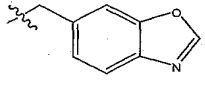
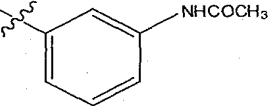
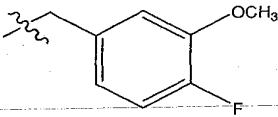
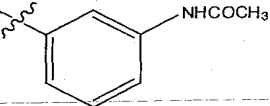
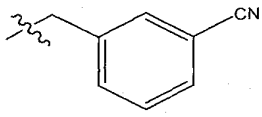
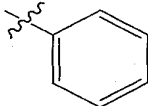
4.30	4.01		
4.31	4.01		
4.32	4.01		
4.33	4.01		
4.34	4.01		
4.35	4.01		
4.36*	4.36		
4.37	4.36		
4.38	4.36		

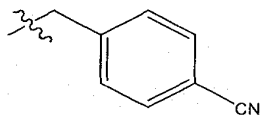
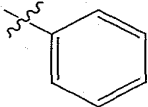
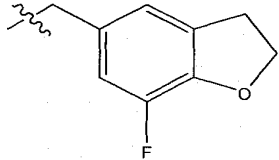
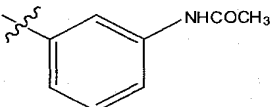
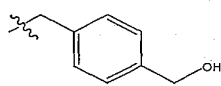
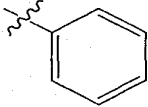
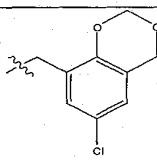
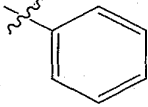
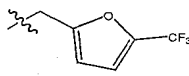
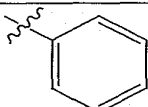
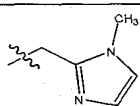
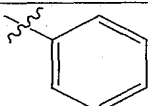
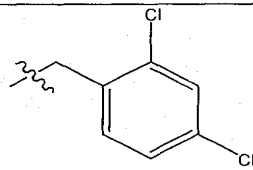
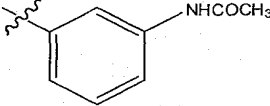
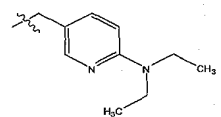
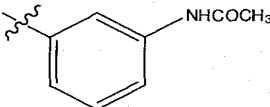
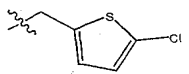
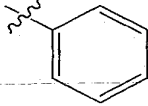
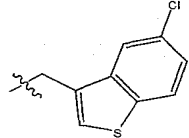
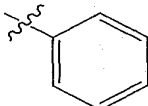
4,39	4,36		
4,40	4,36		
4,41	4,36		
4,42	4,36		
4,43	4,36		
4,44	4,36		
4,45	4,36		
4,46	4,36		
4,47	4,36		
4,48	4,36		

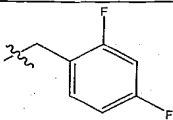
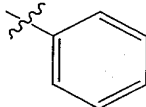
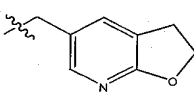
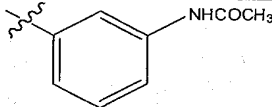
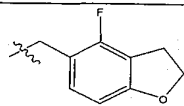
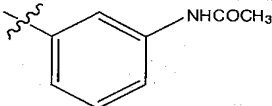
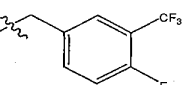
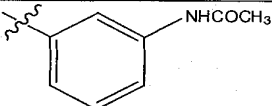
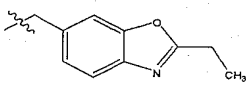
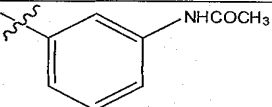
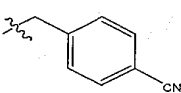
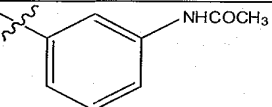
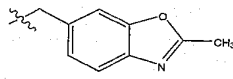
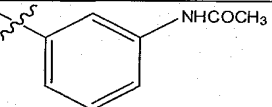
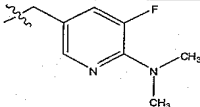
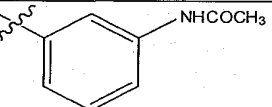
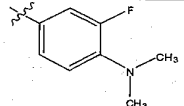
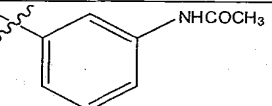
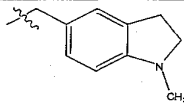
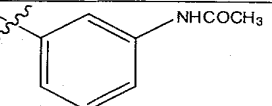
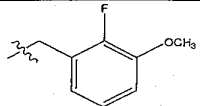
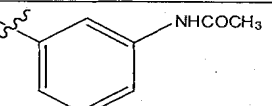
4,49	4,36		
4,50	4,36		
4,51	4,36		
4,52	4,36		
4,53	4,36		
4,54	4,36		
4,55	4,36		
4,56	4,36		
4,57	4,36		
4,58	4,36		

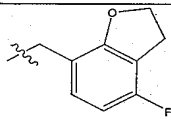
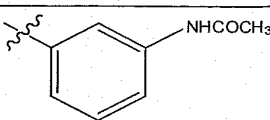
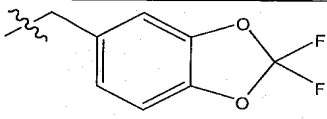
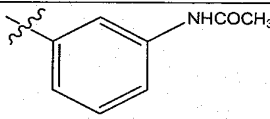
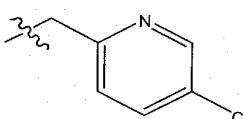
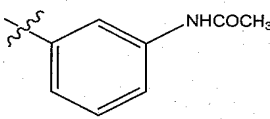
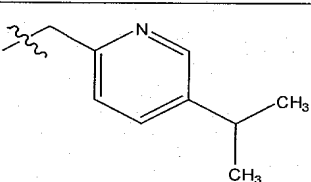
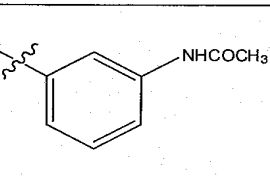
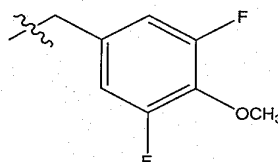
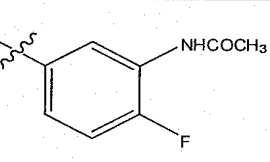
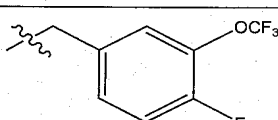
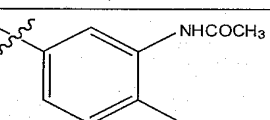
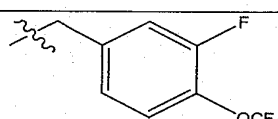
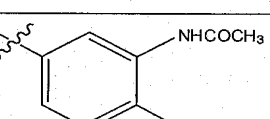
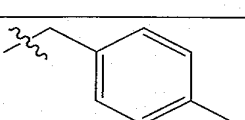
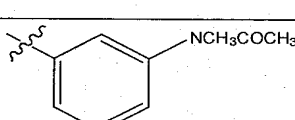
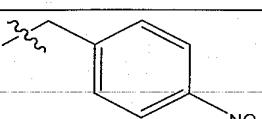
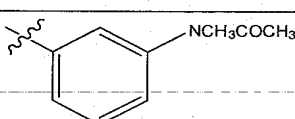
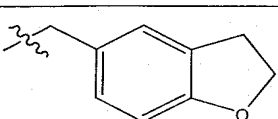
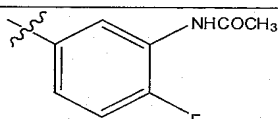
4,59	4,36		
4,60	4,36		
4,61	4,36		
4,62	4,36		
4,63	4,36		
4,64	4,36		
4,65	4,36		
4,66	4,36		
4,67	4,36		

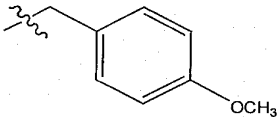
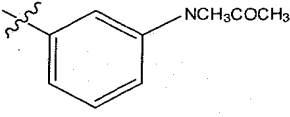
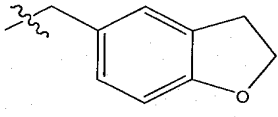
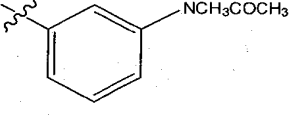
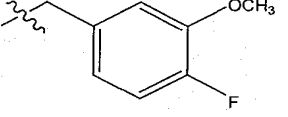
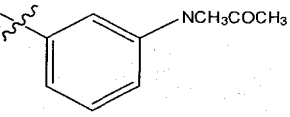
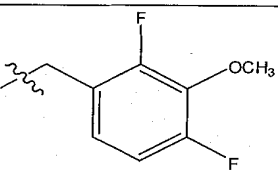
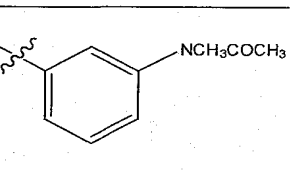
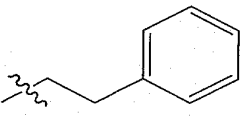
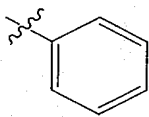
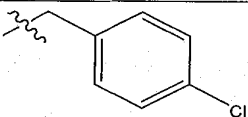
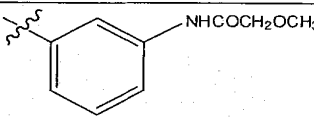
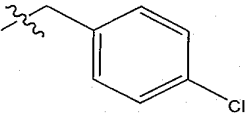
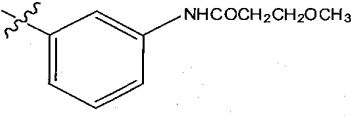
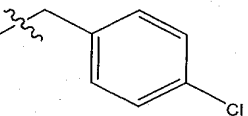
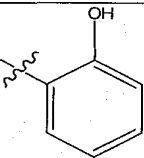
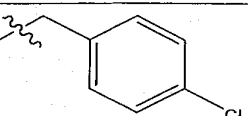
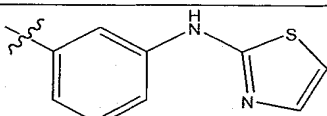
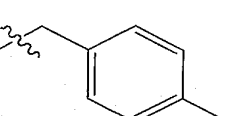
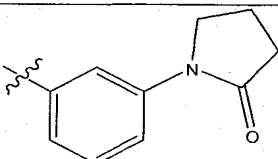
4,68	4,36		
4,69	4,36		
4,80	4,36		
4,90	4,36		
4,91	4,36		
4,92	4,36		
4,93	4,36		
4,94	4,36		

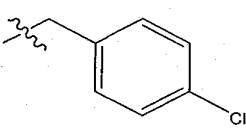
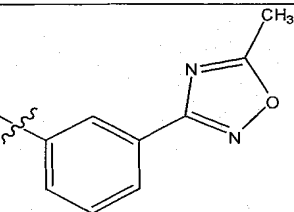
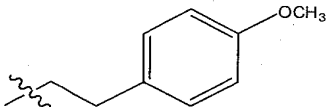
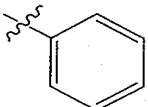
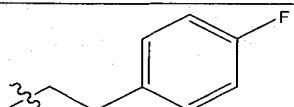
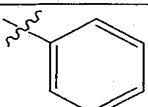
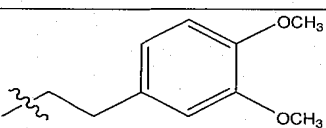
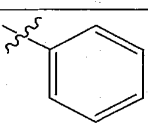
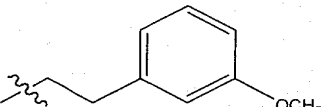
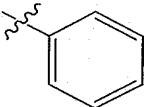
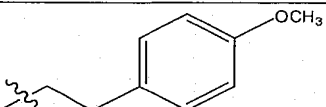
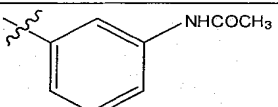
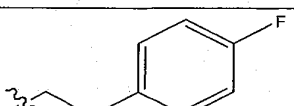
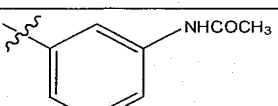
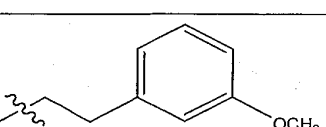
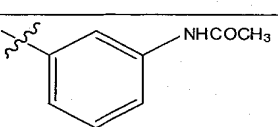
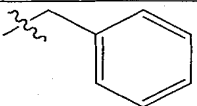
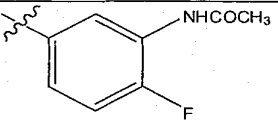
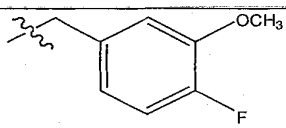
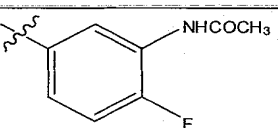
4,95	4,36		
4,96	4,36		
4,97	4,36		
4,98	4,36		
4,99	4,36		
4,100	4,36		
4,101	4,36		
4,102	4,36		
4,103	4,36		
4,104	4,36		

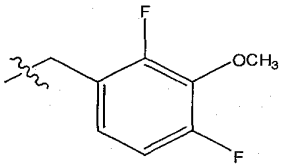
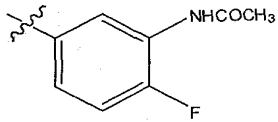
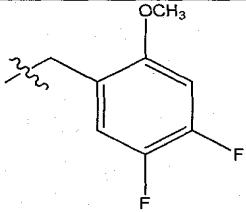
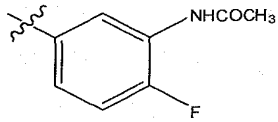
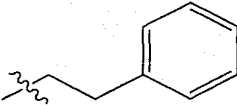
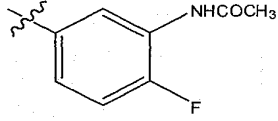
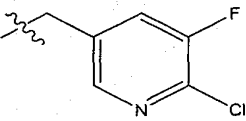
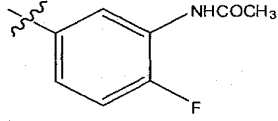
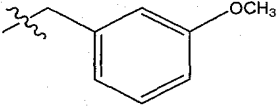
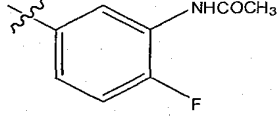
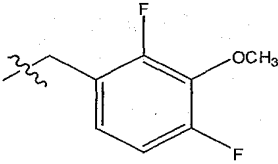
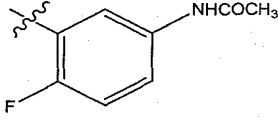
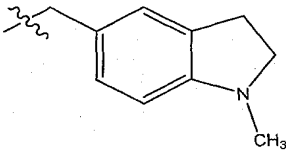
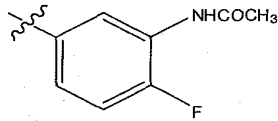
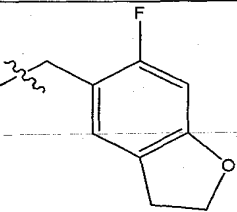
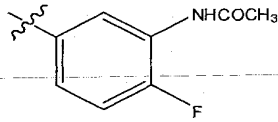
4,105	4,36		
4,106	4,36		
4,107	4,36		
4,108	4,36		
4,109	4,36		
4,110	4,36		
4,111	4,36		
4,112	4,36		
4,113	4,36		
4,114	4,36		

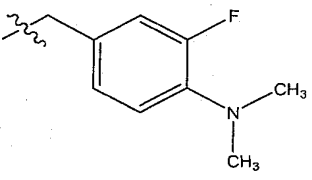
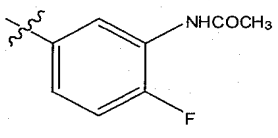
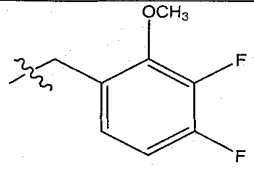
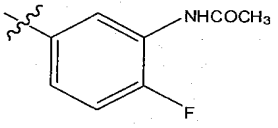
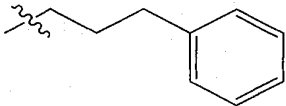
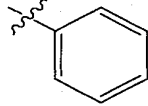
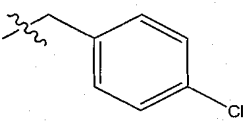
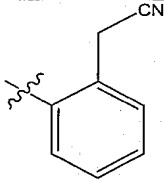
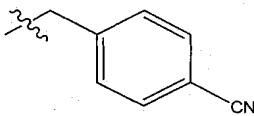
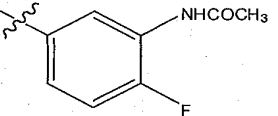
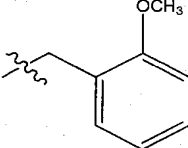
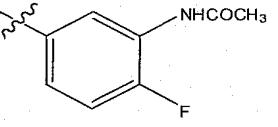
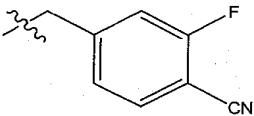
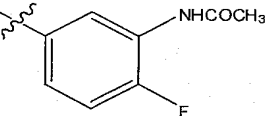
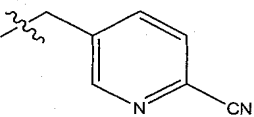
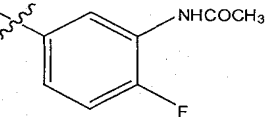
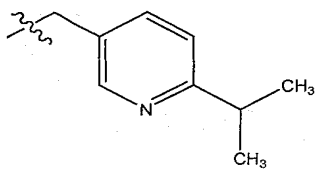
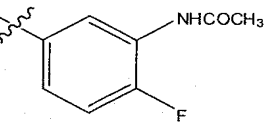
4,115	4,36		
4,116	4,36		
4,117	4,36		
4,118	4,36		
4,119	4,36		
4,120	4,36		
4,121	4,36		
4,122	4,36		
4,123	4,36		
4,124	4,36		
4,125	4,36		

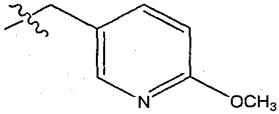
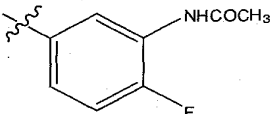
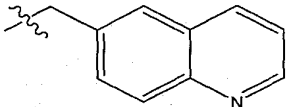
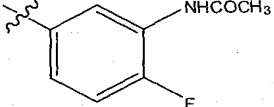
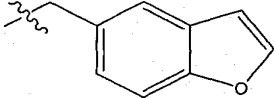
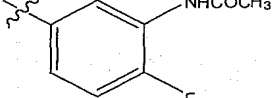
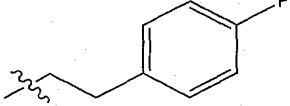
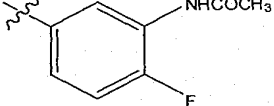
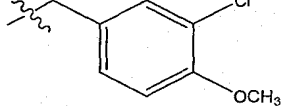
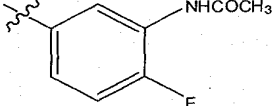
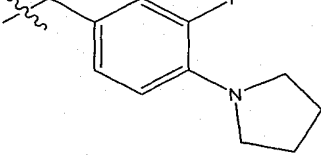
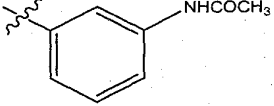
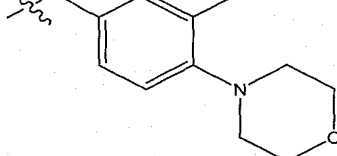
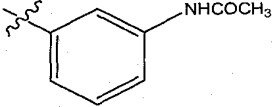
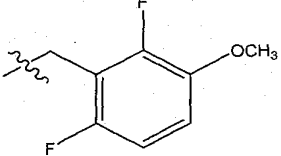
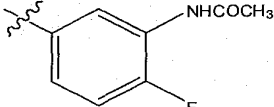
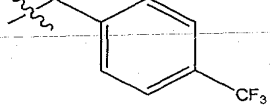
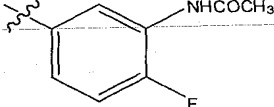
4,126	4,36		
4,127 *	4,127		
4,128	4,127		
4,129	4,127		
4,130	4,36		
4,131	4,36		
4,132	4,36		
4,133*	4,133		
4,134	4,133		
4,135	4,36		

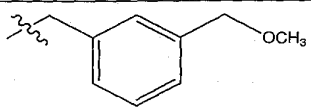
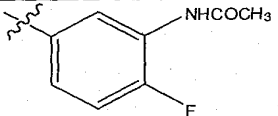
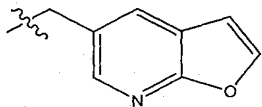
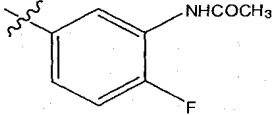
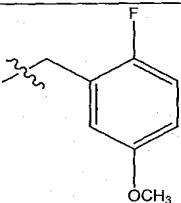
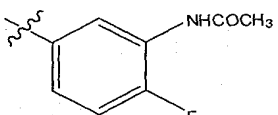
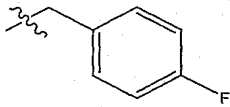
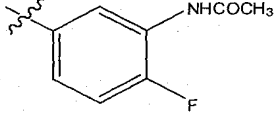
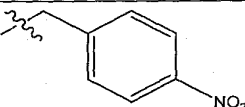
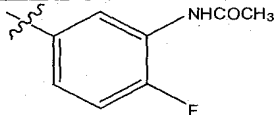
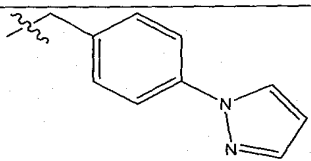
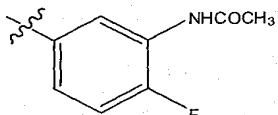
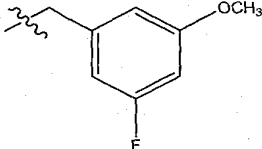
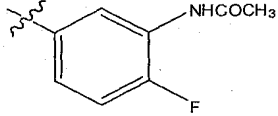
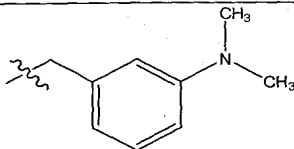
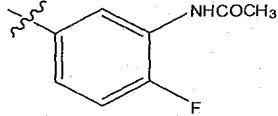
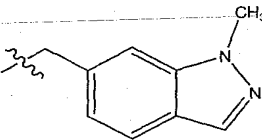
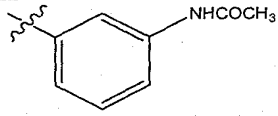
4,136	4,133		
4,137	4,133		
4,138	4,133		
4,139	4,133		
4,140	4,36		
4,141*	4,141		
4,142	4,141		
4,143*	4,143		
4,144*	4,144		
4,145*	4,145		

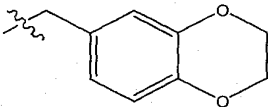
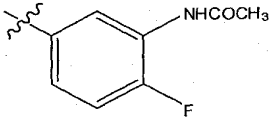
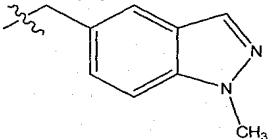
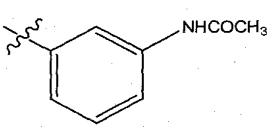
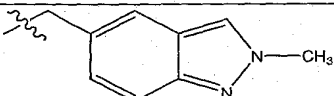
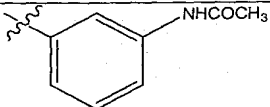
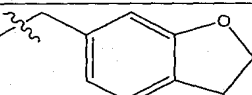
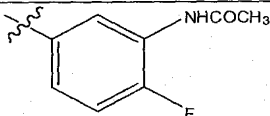
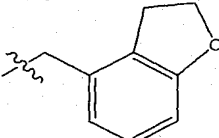
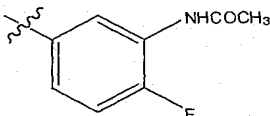
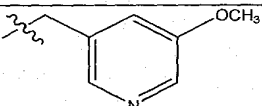
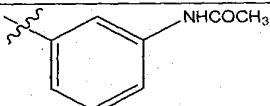
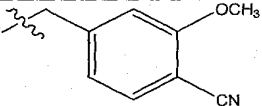
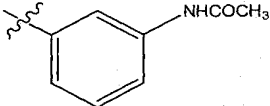
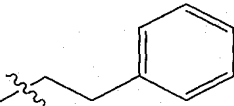
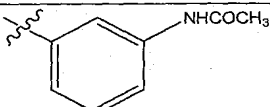
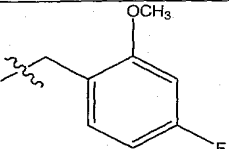
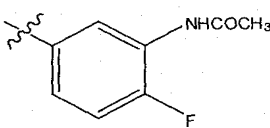
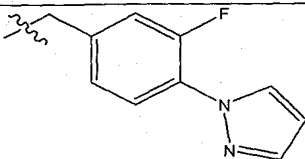
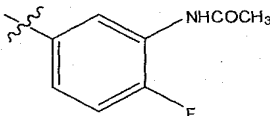
4,146*	4,146		
4,147	4,36		
4,148	4,36		
4,149	4,36		
4,150	4,36		
4,151	4,36		
4,152	4,36		
4,153	4,36		
4,154	4,36		
4,155	4,36		

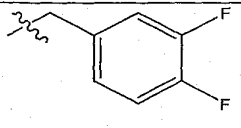
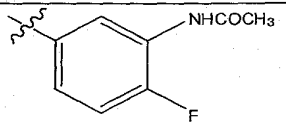
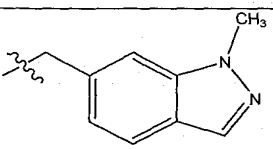
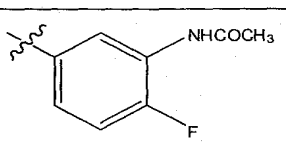
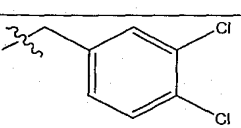
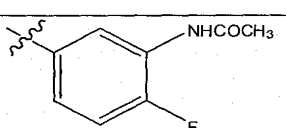
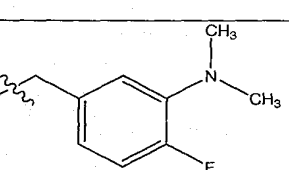
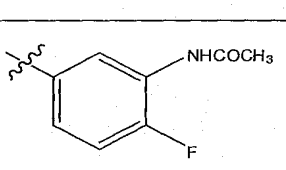
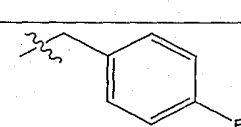
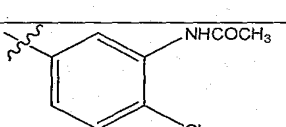
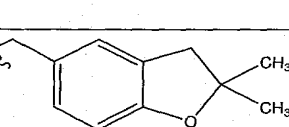
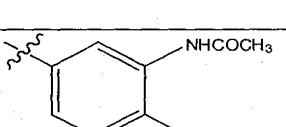
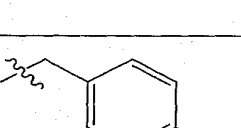
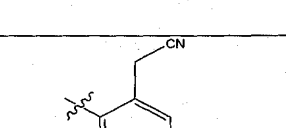
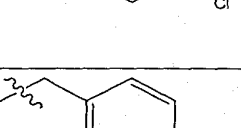
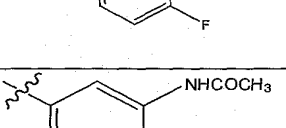
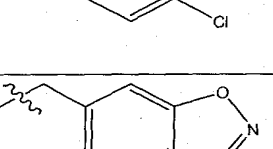
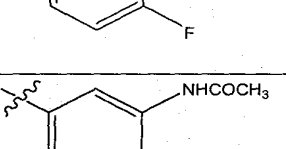
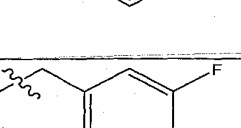
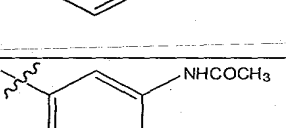
4,156	4,36	 <chem>COc1cc(F)c(Cc2ccccc2)c(F)c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,157	4,36	 <chem>COc1cc(F)c(Cc2ccccc2)c(F)c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,158	4,36	 <chem>COc1ccc(Cc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,159	4,36	 <chem>Clc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cn1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,160	4,36	 <chem>COc1ccc(Cc2ccccc2)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,161	4,36	 <chem>COc1cc(F)c(Cc2ccccc2)c(F)c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,162	4,36	 <chem>CN1Cc2ccccc2c1Cc3ccccc3</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>
4,163	4,36	 <chem>COc1cc(F)c2cc3ccccc3oc2c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(Cc2ccccc2)cc1</chem>

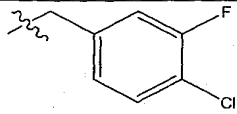
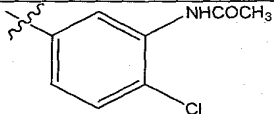
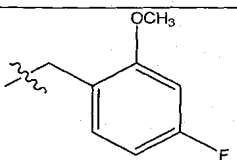
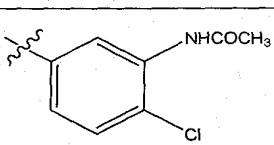
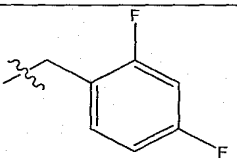
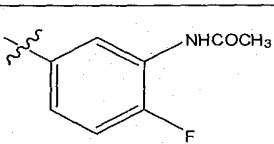
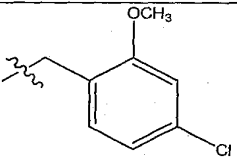
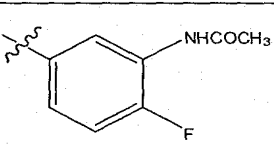
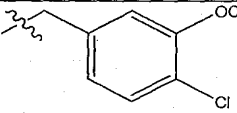
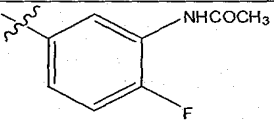
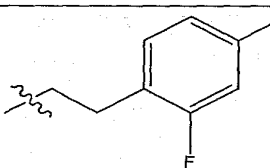
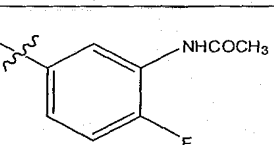
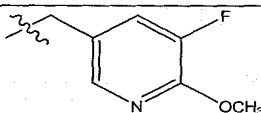
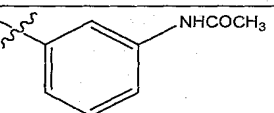
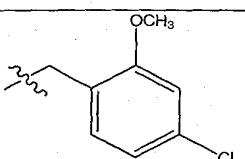
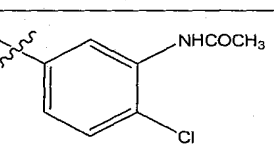
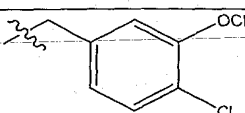
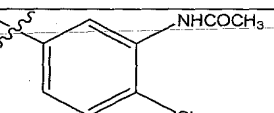
4,164	4,36	 <chem>CN(C)c1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>
4,165	4,36	 <chem>COC1=C(F)C(F)C=CC1COCC1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>
4,166	4,36	 <chem>c1ccc(cc1)CCc2ccc(COCC2)cc2</chem>	 <chem>c1ccc(COCC1)cc1</chem>
4,167*	4,167	 <chem>c1ccc(cc1)CCc2cc(Cl)ccc(COCC2)c2</chem>	 <chem>N#CCc1cccc(COCC1)c1</chem>
4,168	4,36	 <chem>N#Cc1cccc(COCC1)c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>
4,169	4,36	 <chem>COC1=CC=CC=C1COCC1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>
4,170	4,36	 <chem>N#Cc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>
4,171	4,36	 <chem>N#Cc1ccccn1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>
4,172	4,36	 <chem>CC(C)c1ccncc1COCC1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc(COCC1)c1</chem>

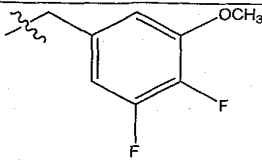
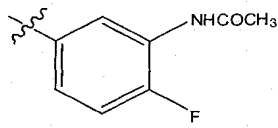
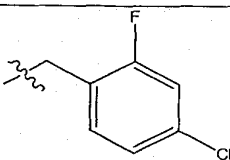
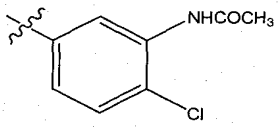
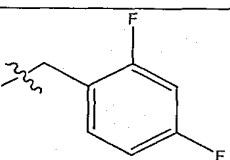
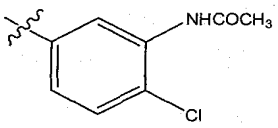
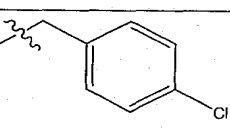
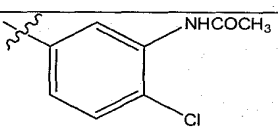
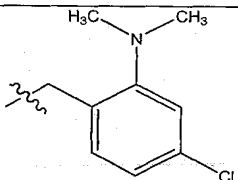
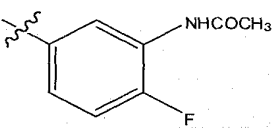
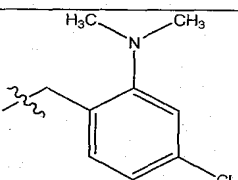
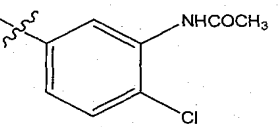
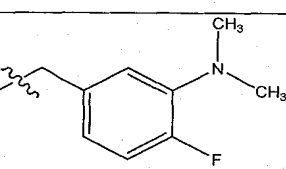
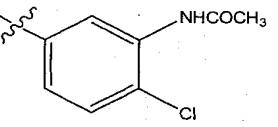
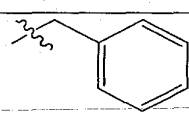
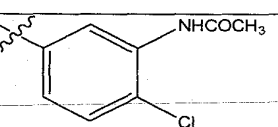
4,173	4,36		
4,174	4,36		
4,175	4,36		
4,176	4,36		
4,177	4,36		
4,178	4,36		
4,179	4,36		
4,180	4,36		
4,181	4,36		

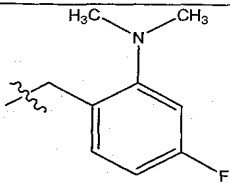
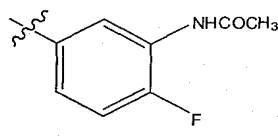
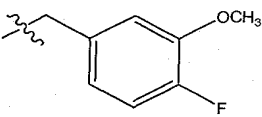
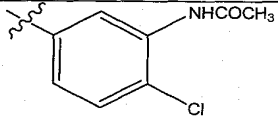
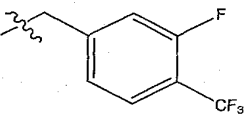
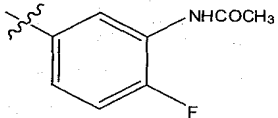
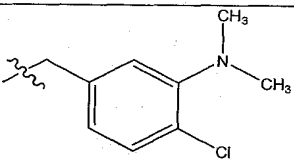
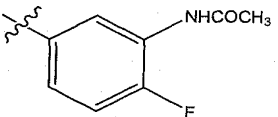
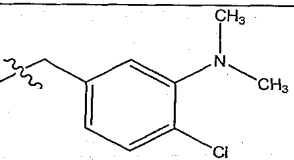
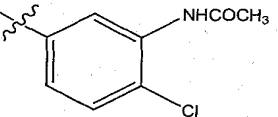
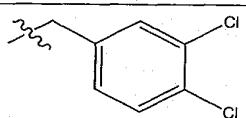
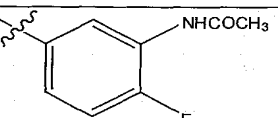
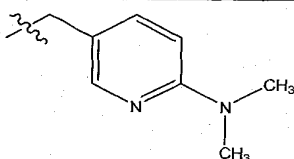
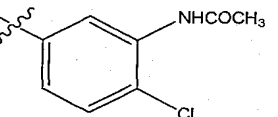
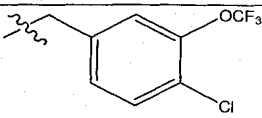
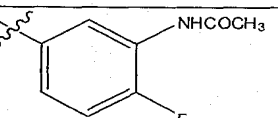
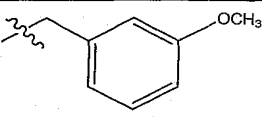
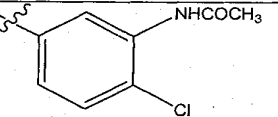
4,182	4,36		
4,183	4,36		
4,184	4,36		
4,185	4,36		
4,186	4,36		
4,187	4,36		
4,188	4,36		
4,189	4,36		
4,190	4,36		

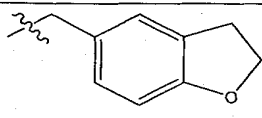
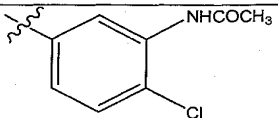
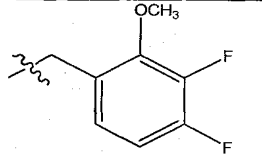
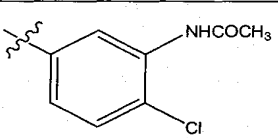
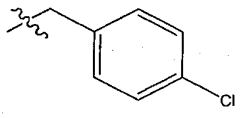
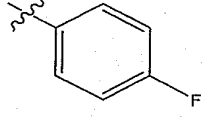
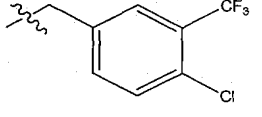
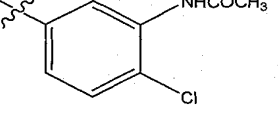
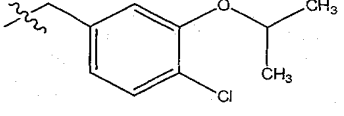
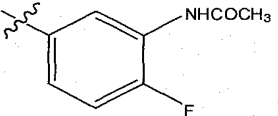
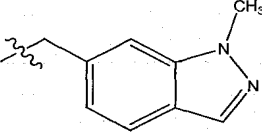
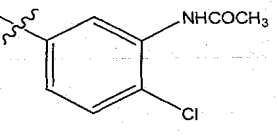
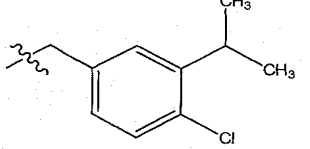
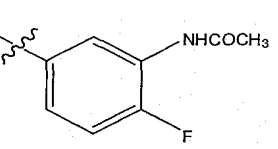
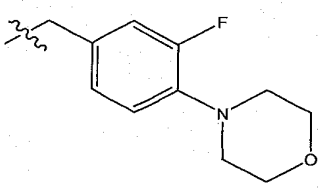
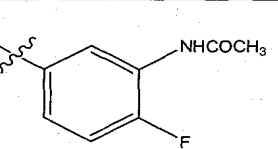
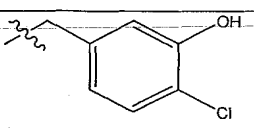
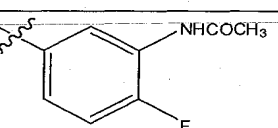
4,191	4,36		
4,192	4,36		
4,193	4,36		
4,194	4,36		
4,195	4,36		
4,196	4,36		
4,197	4,36		
4,198	4,36		
4,199	4,36		
4,200	4,36		

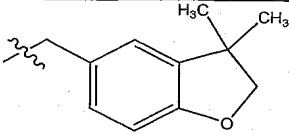
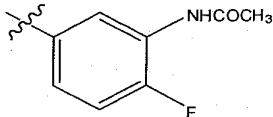
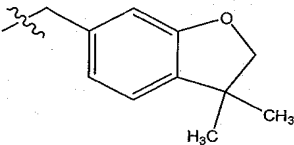
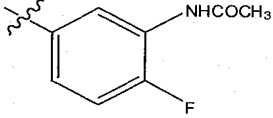
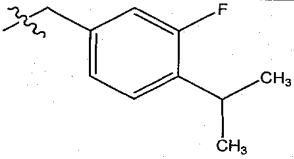
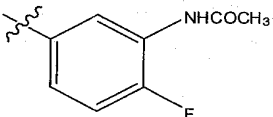
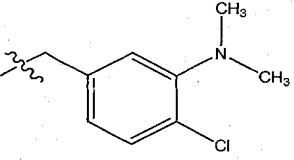
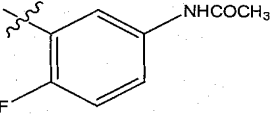
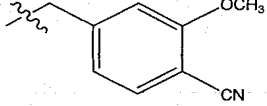
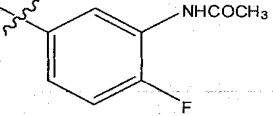
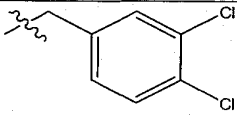
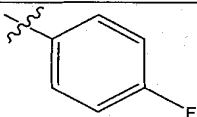
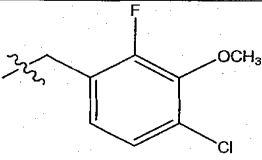
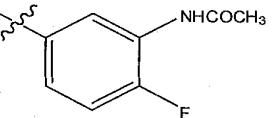
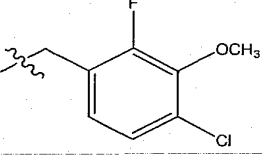
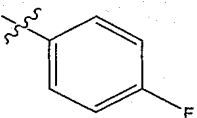
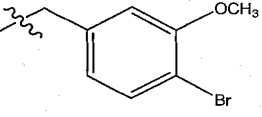
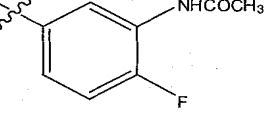
4,201	4,36		
4,202	4,36		
4,203	4,127		
4,204	4,36		
4,205	4,36		
4,206	4,36		
4,207	4,167		
4,208	4,36		
4,209	4,36		
4,210	4,127		

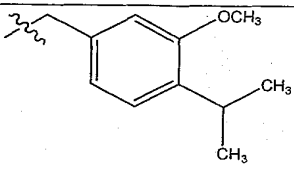
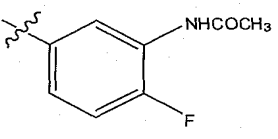
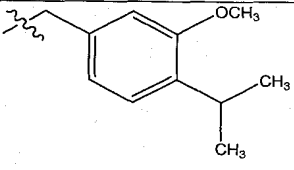
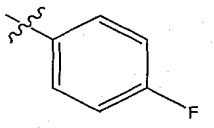
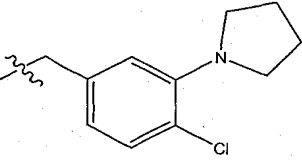
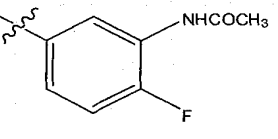
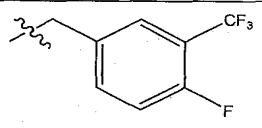
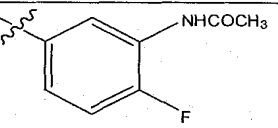
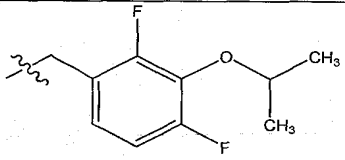
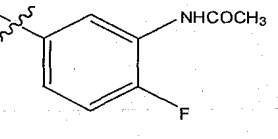
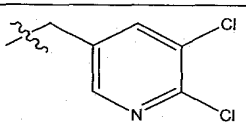
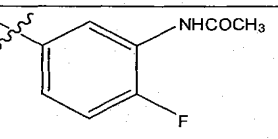
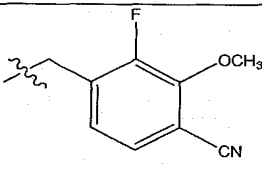
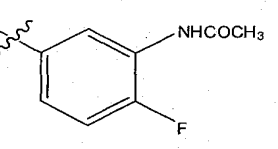
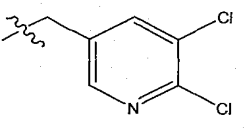
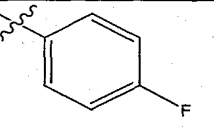
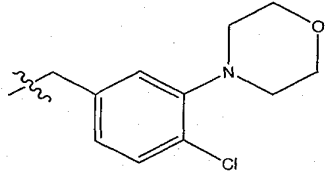
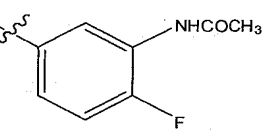
4,211	4,36		
4,212	4,36		
4,213	4,36		
4,214	4,36		
4,215	4,36		
4,216	4,36		
4,217	4,36		
4,219	4,36		
4,219	4,36		

4,220	4,36		
4,221	4,36		
4,222	4,36		
4,223	4,36		
4,224	4,36		
4,225	4,36		
4,226	4,36		
4,227	4,36		

4,228	4,36	 <chem>CN(C)c1cc(F)ccc1C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc1</chem>
4,229	4,36	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)ccc1</chem>
4,230	4,211	 <chem>Cc1cc(F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc1</chem>
4,231	4,127	 <chem>CN(C)c1cc(Cl)ccc1C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc1</chem>
4,232	4,36	 <chem>CN(C)c1cc(Cl)ccc1C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)ccc1</chem>
4,233	4,36	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc1</chem>
4,234	4,36	 <chem>CN(C)c1ccncc1C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)ccc1</chem>
4,235	4,36	 <chem>COC(F)(F)Fc1cc(Cl)ccc1</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)ccc1</chem>
4,236	4,36	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C</chem>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)ccc1</chem>

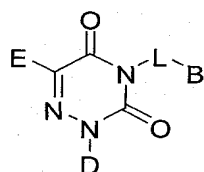
4,237	4,36		
4,238	4,36		
4,239	4,36		
4,240	4,36		
4,241	4,36		
4,242	4,36		
4,243	4,36		
4,244	4,36		
4,245	4,36		

4,246	4,36		
4,247	4,36		
4,248	4,36		
4,249	4,36		
4,250	4,36		
4,251	4,36		
4,252	4,36		
4,253	4,36		
4,254	4,36		

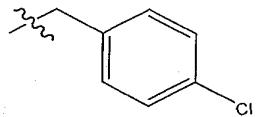
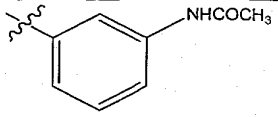
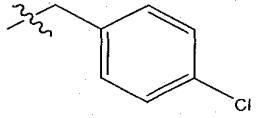
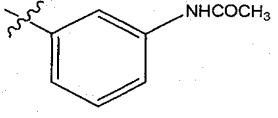
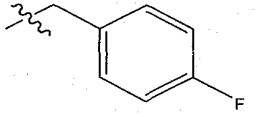
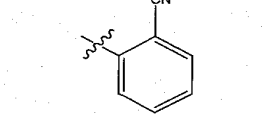
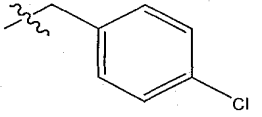
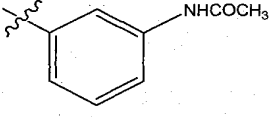
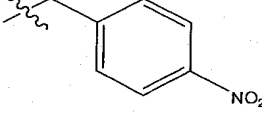
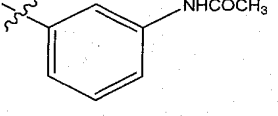
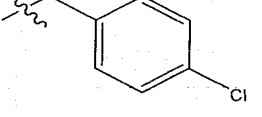
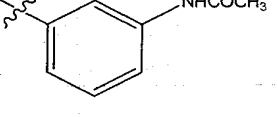
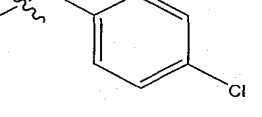
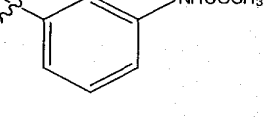
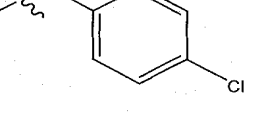
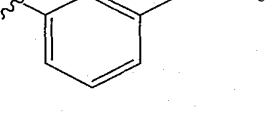
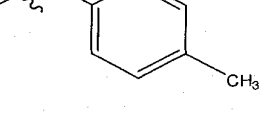
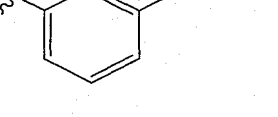
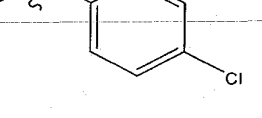
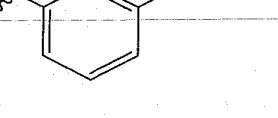
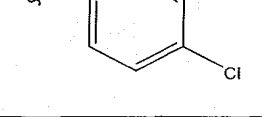
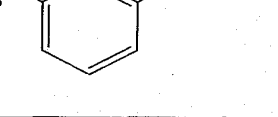
4,255	4,36		
4,256	4,36		
4,257	4,36		
4,258	4,36		
4,259	4,36		
4,260	4,36		
4,261	4,36		
4,262	4,36		
4,263	4,36		

4,264	4,36		
4,265	4,36		
4,266	4,133		
4,267	4,36		
4,268	4,36		
4,269	4,36		

Tabela 5:

E is not H, CN, CH₃ or OCH₃

Composto N°	Exemplo N°	E		
5,01*	5,01	iPr		

5,02	5,01	Et		
5,03	5,01	nBu		
5,04	4,01	Br-		
5,05	4,01	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}^-$		
5,06	4,01	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}^-$		
5,07	4,01	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}^-$		
5,08	4,01	$\text{CH}_3\text{NH}-$		
5,09	4,01	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$		
5,10	4,01	Br-		
5,11	4,01	$(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$		
5,12	4,01	Br-		

5,13*	5,13	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$		
5,14*	5,14			
5,15*	5,15	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-$		
5,16*	5,16	$\text{H}_3\text{CO}-$		
5,17*	5,17			
5,18*	5,18			
5,19	4,01	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$		

E não é H, CN, CH_3 ou OCH_3 ;

Composto.

DADOS FÍSICOQUÍMICOS

Espectros de ^1H RMN foram registrados em um Brucker 500 MHz. Deslocamentos químicos são expressos em partes de milhão (ppm, δ unidades). Constantes de acoplamento são em unidades de hertz (Hz). Padrões de divisão descrevem multiplicidades aparentes e são designados como s (singleto), d (dublete), t (triplete), q (quadruplete), q (quintuplete), m (multiplete).

LCMS foram registradas em um sistema Waters Micromass ZQ 2996 pela seguintes condições.

Método LC_1 :

Coluna 3.0*50 mm de aço inoxidável embalada com 3,5 µm de XTerra RP C-18; taxa de fluxo de 1 mL/min: fase móvel: fase A = ácido fórmico a 0,1% em água, fase B = ácido fórmico a 0,07% em acetonitrila. 0-0,5 min (A: 95%, B: 5%), 0,5-6,0 min (A: 0%, B: 100%), 6,0-6,5 min (A: 95%, B: 5%), 6,5-7 min (A: 95%, B: 5%); Disposição de Diodo de detecção por UV: 200-400 nm; Volume de injeção: 10 µL.

Método LC₂:

Coluna 4,6*30 mm de aço inoxidável embalada com 1,8 µm de Zorbax SB C-18; taxa de fluxo de 1,5 mL/min: fase móvel: fase A = ácido fórmico a 0,05% em água, fase B = ácido fórmico a 0,05% em acetonitrila. 0-3,5min (A: 0%, B: 10%), 3,5-3,7min (A: 0%, B: 100%). 3,8-4,5min (A: 90%, B: 10%); Temperatura do forno: 30°C ± 1°C; Disposição de Diodo de detecção por UV: 200-400 nm; Volume de injeção: 10 µL.

Todos os espectros de massa foram empregados sob métodos de ionização por eletrovaporização (ESI).

MS:

Fonte - Voltagem * capilaridade = 3,31 (kV)

* cone = 30 (V)

* extração = 6 (V)

* lente RF = 0,9 (V)

- Temperatura * temperatura da fonte = 140°C

* temperatura de dessolvação = 300°C

Fluxo de gás (N₂): - Dessolvação = 250 (L/hora)

-Cone = 50 (L/hora)

A maioria das reações foi monitorada por cromatografia de camada fina em placas de sílica-gel Macherey-Nagel de 0,25 mm (60F-2254), visualizadas com luz UV. Cromatografia de coluna *flash* foi realizada sobre sílica-gel (220-440 malhas, Fluka).

A determinação do ponto de fusão foi realizada em um aparelho Buchi B-540.

Tabela 6:

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH ⁻]	Método LC	Rt (min)	Aparência
1.01	196	-	394.0	1	4,35	Sólido amarelo
1.02	127-128	-	412.0	1	4,43	Sólido branco
1.03	118-119	-	436.0	1	4,50	Sólido amarelo
1.04	228-229	-	423.0	1	4,05	Sólido amarelo
1.05	176-177	448.0	446.0	1	4,51	Sólido amarelo
1.06	135-136	432.0	430.0	1	4,31	Sólido amarelo
1.07	85-91	-	-	2	2,78	Sólido amarelo
2.01	171-172	371.0	369.0	1	4,02	Sólido amarelo
2.02	-	-	405.0	1	4,11	Sólido branco
2.03	-	344.0	-	1	4,51	Óleo bege
2.04	229-230	382.0	380.0	1	3,64	Sólido branco
2.05	184-185	362.0	360.0	1	3,47	Sólido branco
2.06	189-190	387.0	385.0	1	4,08	Sólido branco
2.07	163-164	379.0	377.0	1	3,60	Sólido branco
2.08	135-138	355.3	-	1	3,71	Sólido amarelo
2.09	80-81	337.0	335.0	1	3,61	Sólido amarelo
2.10	80-82	405.2	-	1	4,06	Sólido amarelo
2.11	92-93	395.3	-	1	3,58	Sólido amarelo
2.12	96-97	387.2	-	1	4,04	Sólido amarelo
2.13	85-86	367.2	-	1	3,62	Sólido amarelo
2.14	168-169	415.0	413.0	1	4,0	Sólido amarelo
2.15	160-161	371.0	369.0	1	3,90	Sólido branco
2.16	195-196	351.0	349.0	1	3,85	Sólido branco
2.17	135-136	379.0	377.0	1	4,32	Sólido branco
2.18	-	365.0	363.0	1	4,05	Óleo incolor
2.19	-	372.0	370.0	1	3,29	Sólido bran-

Composto N	Ponto de fusão (°C)	[MH']	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
						co
2.20	184	389.2		1	3,98	Sólido amarelo
3.01	168	384.0	-	1	4.08	Sólido branco
3.02	204-206	351.1	-	2	2,23	Sólido branco
3.03	147-148	402.9	400.9	2	2.49	Sólido branco
3.04	180-181	370.0	368.0	2	1,91	Sólido branco
3.05	191-193	394.1	-	2	1.49	Sólido branco
3.06	162	369.1	-	2	2.29	Sólido branco
3.07	128-130	387	-	2	2.31	Sólido branco
3.08	165	381.1	-	2	2.23	Sólido branco
3.09	155	393.0	-	2	2.74	Sólido branco
3.10	98-99	328.1	-	2	2.94	Sólido branco
3.11	182-184	401.1	-	2	2.61	Sólido branco
3.12	169-170	420.2	418.2	2	1.65	Sólido branco
3.13	80-84	387.1	385.1	2	2,23	Sólido branco
3.14	90-92	411.1	-	2	2.02	Sólido branco
3.15	172-174	387.0	-	2	2.29	Sólido branco
3.16	190-191	409.1	407.1	2	2.52	Sólido branco
3.17	150-151	401.9	399.1	2	2.50	Sólido branco
3.18	172	365.0	-	1	4.01	Sólido branco
3.19	185-186	383.0	381.0	2	2.44	Sólido branco
3.20	134-135	399.0	397.9	2	2.26	Sólido branco
4.01	190-191	400.9	-	1	3.98	Sólido branco
4.02	150-151	310.0	-	1	3.67	Sólido branco
4.03	190-191	381.0	-	1	3.89	Sólido branco
4.04	120	434.9	-	1	4.10	Sólido bege

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,05	194-196	418,9	-	1	4,03	Sólido branco
4,06	75	391,9	-	1	4,55	Sólido branco
4,07	120	434,9	-	1	4,11	Sólido branco
4,08	150-151	373,8	-	1	4,50	Sólido branco
4,09	234-236	429,9	-	2	2,42	Sólido branco
4,10	110	382,0	-	2	1,14	Sólido bege
4,11	159-160	399,0	397,0	2	2,35	Sólido branco
4,12	-	-	399,9	2	2,10	Sólido branco
4,13	215-216	402	400	2	1,93	Sólido branco
4,14	120	419,8	-	2	2,15	Sólido amarelo
4,15	80	391,9	-	2	2,77	Sólido branco
4,16	-	387,9	-	2	2,82	Óleo verde
4,17	-	387,9	-	2	2,77	Óleo incolor
4,18	-	401,9	-	2	2,97	Óleo amarelo
4,19	-	427,9	-	2	3,03	Óleo incolor
4,20	75	404,0	-	2	2,77	Sólido amarelo
4,21	80	443,0	-	2	2,45	Sólido branco
4,22	-	402,0	-	2	2,79	Óleo amarelo
4,23	-	444,0	-	2	2,91	Óleo incolor
4,24	-	400,0	-	2	2,67	Óleo incolor
4,25	-	401,1	-	2	1,74	Óleo incolor
4,26	-	427,1	-	2	1,87	Óleo incolor
4,27	135	415,0	-	2	2,18	Sólido branco
4,28	153-155	346,1	-	2	2,70	Sólido branco
4,29	-	441,1	-	2	2,08	Óleo incolor
4,30	-	445,2	-	2	1,97	Óleo incolor
4,31	181	433,0	-	2	2,21	Sólido branco
4,32	-	369,0	-	2	2,64	Óleo amarelo
4,33	-	391,9	-	2	2,41	Óleo branco
4,34	192-194	377,9	-	2	3,00	Sólido branco
4,35	143-144	310,0	-	2	2,62	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,36	-	409,0	407,0	2	2,62	Sólido amarelo
4,37	119	443,0	441,0	2	2,64	Sólido marrom
4,38	131	451,0	449,0	2	2,53	Sólido marrom
4,39	130-131	410	408	2	1,70	Sólido amarelo
4,40	>290	443	441	2	2,64	Sólido marrom
4,41	174-175	-	365,1	2	2,15	Sólido branco
4,42	-	415,0	-	2	2,46	Sólido branco
4,43	158	410,0	-	2	1,59	Sólido branco
4,44	195-196	385,1	383,1	2	2,21	Sólido branco
4,45	159-161	397,0	-	2	2,13	Sólido branco
4,46	120	418,0	-	2	1,61	Sólido branco
4,47	177	425,0	-	2	2,44	Sólido branco
4,48	174-175	441,1	-	2	1,94	Sólido branco
4,49	148-150	436,1	-	2	1,61	Sólido branco
4,50	143-144	344,0	-	2	2,83	Sólido branco
4,51	154-156	386,1	384,1	2	1,81	Sólido branco
4,52	118-120	420,0	418,0	2	2,10	Sólido branco
4,53	110-112	411,1	409,1	2	1,20	Sólido branco
4,54	142	409,0	-	2	2,13	Sólido branco
4,55	209-212	403,1	-	2	2,25	Sólido branco
4,56	216-217	403,1	-	2	2,23	Sólido branco
4,57	164	398,1	-	2	1,86	Sólido branco
4,58	168	-	366,1	2	1,13	Sólido branco
4,59	249	-	431,1	2	2,10	Sólido laranja
4,60	234	433,0	-	2	2,22	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,61	214	418,1	-	2	1,70	Sólido branco
4,62	170	415,0	-	2	2,16	Sólido branco
4,63	125	433,0	-	2	2,29	Sólido branco
4,64	168	433,0	-	2	2,23	Sólido branco
4,65	128-130	420,1	418,1	2	2,36	Sólido branco
4,66	197	415,0	-	2	2,19	Sólido branco
4,67	110-112	346,1	-	2	2,71	Sólido branco
4,68	172-174	346,0	-	2	2,67	Sólido branco
4,69	143-145	362,0	-	2	2,85	Sólido branco
4,80	-	397,0	-	2	2,14	Óleo incolor
4,90	-	368,0	-	2	2,69	Sólido branco
4,91	144-145	393,0	-	2	2,83	Sólido branco
4,92	197-198	419,0	418,0	2	2,38	Sólido branco
4,93	70-72	394,0	-	2	2,93	Sólido branco
4,94	119-120	346,0	-	2	2,64	Sólido branco
4,95	121-122	427,9	-	2	3,11	Sólido branco
4,96	148	433,0	-	2	2,24	Sólido branco
4,97	181	427,0	-	2	2,16	Sólido branco
4,98	140-142	396,0	-	2	2,88	Sólido branco
4,99	65-67	414,0	-	2	2,83	Sólido branco
4,100	251-253	374,1	-	2	1,92	Sólido branco
4,101	138	408,0	-	2	1,82	Sólido branco
4,102	209	408,0	-	2	1,81	Sólido branco
4,103	109	415,0	-	2	2,16	Sólido branco
4,104	65-66	335,1	-	2	2,45	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,105	164-166	335,1	-	2	2,43	Sólido branco
4,106	181	417	-	2	2,18	Sólido branco
4,107	166-168	340,1	-	2	2,03	Sólido branco
4,108	78-80	402,0	-	2	2,67	Sólido branco
4,109	112-114	368,0	-	2	2,68	Sólido branco
4,110	158-160	314,1	-	2	1,00	Sólido branco
4,111	196	397,0	-	2	2,14	Sólido branco
4,112	187	439,2	-	2	1,17	Sólido branco
4,113	131-133	350,0	-	2	2,82	Sólido branco
4,114	83-85	400,0	-	2	3,11	Sólido branco
4,115	172-174	346	-	2	2,67	Sólido branco
4,116	204	410	-	2	1,63	Sólido branco
4,117	186-188	427	-	2	2,14	Sólido branco
4,118	170-172	453	451	2	2,46	Sólido branco
4,119	105	436,1	-	2	2,06	Sólido marrom
4,120	186	392	-	2	2,01	Sólido branco
4,121	120	422	-	2	1,88	Sólido amarelo
4,122	162-163	429,0	427,0	2	1,96	Sólido branco
4,123	167-168	428	-	2	2,06	Sólido branco
4,124	137-138	-	420,2	2	2,00	Espuma amarela
4,125	137	415	-	2	2,11	Sólido branco
4,126	175	427,0	-	2	2,22	Sólido branco
4,127	184	447,0	-	2	2,47	Sólido branco
4,128	175	402,0	-	2	1,93	Sólido branco
4,129	140	410,1	-	2	1,88	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,130	174-175	451	449	2	2,34	Sólido branco
4,131	165-166	487	485	2	-	Sólido branco
4,132	165-167	487	485	2	-	Sólido branco
4,133	157	414,0	-	1	4,09	Sólido branco
4,134	163	426,0	-	2	2,22	Sólido amarelo
4,135	138	427	425	2	2,13	Sólido branco
4,136	60	411,1	-	2	2,19	Sólido branco
4,137	-	423,0	-	2	2,20	Óleo incolor
4,138	-	429	-	2	2,22	Óleo incolor
4,139	-	447	-	2	2,28	Óleo incolor
4,140	141-142	324	-	2	2,70	Sólido branco
4,141	143	431,0	-	2	2,48	Sólido branco
4,142	146	443,0	-	2	2,43	Sólido branco
4,143	164-165	-	-	2	2,45	Sólido branco
4,144	176-178	-	-	2	2,82	Sólido branco
4,145	91-93	427,0	-	2	2,64	Sólido branco
4,146	163-165	426,0	-	2	2,88	Sólido branco
4,147	125-127	354	-	2	2,66	Sólido branco
4,148	123-125	342	-	2	2,71	Sólido branco
4,149	142-144	384,1	-	2	2,45	Sólido branco
4,150	138-140	354	-	2	2,67	Sólido branco
4,151	172-174	411,1	-	2	2,18	Sólido branco
4,152	153-155	399,1	-	2	2,25	Sólido branco
4,153	136-138	411,1	-	2	2,20	Sólido branco
4,154	104	385,0	-	2	2,14	Sólido branco
4,155	173	432,9	-	2	2,20	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH ⁻]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,156	156-158	451	-	2	2,25	Sólido bege
4,157	196-198	451	-	2	2,34	Sólido bege
4,158	155-157	399	-	2	2,30	Sólido branco
4,159	171	437,9	-	2	2,14	Sólido branco
4,160	156-157	415,9	413,0	2	2,16	Sólido branco
4,161	110	451	-	2	2,28	Sólido branco
4,162	210-212	440	-	2	2,05	Espuma amarela
4,163	207	445	-	2	2,24	Sólido branco
4,164	176-177	446,1	-	2	2,13	Sólido branco
4,165	180-182	450,9	-	2	2,36	Sólido branco
4,166	-	338,1	-	2	2,83	Óleo incolor
4,167	-	383	-	2	2,63	Óleo branco
4,168	215-217	410	-	2	2,10	Sólido branco
4,169	169-171	415	-	2	2,19	Sólido branco
4,170	134	428	-	2	2,15	Sólido branco
4,171	141	411	-	2	1,83	Sólido branco
4,172	170-171	428,1	-	2	1,43	Sólido branco
4,173	160-161	416	-	2	1,90	Sólido branco
4,174	147-148	436	-	2	1,48	Sólido branco
4,175	122	425	-	2	2,28	Sólido branco
4,176	169-171	417	-	2	2,32	Sólido branco
4,177	116-118	416,9	-	2	2,33	Sólido branco
4,178	193-194	454	-	2	2,60	Sólido cor-de-rosa
4,179	198-199	469,9	-	2	2,12	Sólido branco
4,180	194-195	450,9	-	2	2,14	Sólido amarelo
4,181	86-89	452,9	-	2	2,46	Sólido branco
4,182	138	429	-	2	2,13	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
						co
4,183	209	425	-	2	1,88	Sólido branco
4,184	173-176	432,9	-	2	2,20	Sólido bege
4,185	108-111	403	-	2	2,22	Sólido branco
4,186	200-202	430	-	2	2,19	Sólido branco
4,187	273-275	450,9	-	2	2,12	Sólido bege
4,188	158-159	432,9	-	2	2,28	Sólido bege
4,189	161	428	426,9	2	1,75	Sólido amarelo
4,190	191-193	420,9	-	2	1,90	Sólido branco
4,191	168-170	443	-	2	2,12	Sólido amarelo
4,192	188-190	420,9	-	2	1,90	Sólido laranja
4,193	188-190	420,9	-	2	1,72	Sólido amarelo
4,194	169	427	-	2	2,16	Sólido branco
4,195	211	427	-	2	2,15	Sólido branco
4,196	94	398	396	2	1,53	Sólido amarelo
4,197	230-231	422	420	2	2,08	Sólido branco
4,198	194-195	381	-	2	2,24	Sólido branco
4,199	219	433,9	431,9	2	2,25	Sólido branco
4,200	207-208	468,9	-	2	2,17	Sólido branco
4,201	142-144	420,9	-	2	2,30	Sólido branco
4,202	239-241	439	-	2	1,93	Sólido cor-de-rosa
4,203	143-146	454,8	452,9	2	2,52	Sólido branco
4,204	136-137	446	443,9	2	2,11	Sólido bege
4,205	132	419,9	416,9	2	2,36	Sólido branco
4,206	184	455	-	2	2,41	Sólido branco
4,207	136-137	400,9	-	2	2,68	Sólido bege
4,208	120	418,9	-	2	2,36	Sólido branco
4,209	160	408,9	-	2	1,83	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
						co
4,210	162-163	437	435	2	2,41	Sólido branco
4,211	190-191	453	452,9	2	2,56	Sólido branco
4,212	226-227	449,9	447,9	2	2,38	Sólido branco
4,213	197	454,8	452,9	2	2,52	Sólido amarelo
4,214	191	448,9	-	2	2,38	Sólido branco
4,215	195-196	448,9	-	2	2,33	Sólido branco
4,216	163-164	435	-	2	2,31	Sólido branco
4,217	166	416,0	414,0	2	2,02	Sólido branco
4,218	232-233	464,9	-	2	2,53	Sólido branco
4,219	220-221	464,9	462,9	2	2,49	Sólido branco
4,220	177	451	449	2	2,32	Sólido marrom
4,221	197-198	454,9	452,9	2	2,55	Sólido branco
4,222	184-185	437,0	435,9	2	2,39	Sólido branco
4,223	185-186	470,9	467,0	2	2,62	Sólido branco
4,224	147	463,9	462	2	2,44	Sólido branco
4,225	154	480	478	2	2,6	Sólido branco
4,226	171	462	460	2	2,33	Sólido amarelo
4,227	158-159	401,0	399,1	2	2,31	Sólido branco
4,228	108	446	-	2	2,20	Sólido branco
4,229	179	449	-	2	2,35	Sólido bege
4,230	180-181	471,1	469,0	2	2,51	Sólido branco
4,231	201-202	464	462	2	2,22	Sólido branco
4,232	203	480	478	2	2,44	Sólido branco
4,233	161	487,9	485,0	2	2,62	Sólido bege
4,234	160-161	444,1	442,0	2	1,56	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,235	150-151	503,0	501,9	2	2,67	Sólido bege
4,236	179	431	-	2	2,30	Sólido bege
4,237	236-237	443	441	2	2,30	Sólido branco
4,238	205-206	467	465	2	2,49	Sólido branco
4,239	129-130	362,0	-	2	2,83	Sólido branco
4,240	219	503/505/506	-	2	2,73	Sólido branco
4,241	188	477	-	2	2,65	Sólido branco
4,242	218	456,9	455	2	2,06	Sólido branco
4,243	182	463	461	2	2,78	Sólido branco
4,244	191	488	-	2	2,09	Sólido branco
4,245	192	435	-	2	2,01	Sólido branco
4,246	119	455	-	2	2,40	Sólido branco
4,247	99	455	-	2	2,46	Sólido branco
4,248	96	445	-	2	2,68	Sólido branco
4,249	113	462	-	2	2,25	Sólido branco
4,250	234,5	440	-	2	2,23	Sólido branco
4,251	161	-	-	2	3,01	Sólido branco
4,252	180	467	-	2	2,40	Sólido branco
4,253	114-115	410/412	-	2	2,84	Sólido branco
4,254	205-206	494,1	-	2	2,40	Sólido branco
4,255	167-168	457,2	455,2	2	2,72	Sólido branco
4,256	87-88	400,2	-	2	3,16	Sólido branco
4,257	120	488,1	-	2	2,69	Sólido branco
4,258	150-151	471	-	2	2,69	Sólido branco
4,259	137	479	-	2	2,55	Sólido bege
4,260	100-105	455,0	-	2	2,25	Sólido branco

Composto N°	Ponto de fusão (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Aparência
4,261	158	458	-	2	2,16	Sólido bege
4,262	65	-	-	2	2,69	Sólido branco
4,263	154	504	-	2	2,33	Sólido branco
4,264	184-185	496,1	-	2	2,60	Sólido branco
4,265	-	420	-	2	3,09	Sólido bege
4,266	69	485/486	-	2	2,59	Sólido branco
4,267	155	463	-	2	2,39	Sólido branco
4,268	148	488	-	2	2,14	Sólido bege
4,269	179	462,1	460,0	2	2,38	Sólido branco
5,01	178	413,0	-	2	2,82	Sólido branco
5,02	184	399,0	-	2	2,63	Sólido branco
5,03	164	427,0	-	2	2,96	Sólido branco
5,04	76-78	-	-	2	2,71	Sólido branco
5,05	103	457,9	-	2	1,75	Sólido branco
5,06	145	453,0	-	2	2,17	Sólido branco
5,07	148	444,8	-	2	2,36	Sólido branco
5,08	186-187	399,9	-	1	3,99	Sólido amarelo
5,09	105	414,9	-	1	4,18	Sólido branco
5,10	197-198	430,9	428,9	1	4,22	Sólido bege
5,11	190-191	428,9	-	1	4,34	Sólido bege
5,12	202	450,7	-	1	4,3	Sólido amarelo
5,13	189-190	414,0	-	1	4,39	Sólido amarelo
5,14	-	400,8	-	2	2,07	Sólido branco
5,15	143	427,9	-	2	1,74	Sólido bege
5,16	97	414,8	-	2	2,36	Sólido amarelo
5,17	193	428	-	1	3,95	Sólido bege
5,18	183	457	-	2	2,65	Sólido bege
5,19	184-186	447,4	-	2	2,25	Sólido cor-de-rosa

Tabela 7: Dados de RMN

Composto N°	Dados de RMN
1,01	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,21 (1H, bs), 7,89-7,88 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,47-7,39 (5H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 4,99 (2H, m), 2,05 (3H, s)
1,02	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,97 (1H, bs), 8,22-8,19 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,46-7,39 (5H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 4,98 (2H, m), 2,11 (3H, s)
1,03	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,76-7,75 (1H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,35-7,18 (11H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,99 (1H, s), 1,96 (3H, s)
1,04	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,97 (1H, s), 8,22-8,19 (3H, m), 7,72-7,69 (2H, m), 7,41-7,39 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 5,13 (2H, s), 2,11 (3H, s)
1,05	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,97 (1H, s), 8,23-8,20 (1H, dd), 7,69-7,68 (1H, d), 7,63-7,61 (1H, d), 7,46-7,39 (2H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 5,00 (2H, s), 2,12 (3H, s)
1,06	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,97 (1H, s), 8,23-8,18 (1H, m), 7,54-7,39 (3H, m), 7,32-7,21 (2H, m), 5,01 (2H, s), 2,11 (3H, s)
1,07	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,56 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,17 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 4,92 (2H, s), 4,51 (2H, t), 3,15 (2H, t)
2,01	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7,82 (1H, s), 7,54 (2H, s), 7,46-7,44 (2H, m), 7,37-7,35 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, m), 7,21-7,18 (1H, m), 5,08 (2H, s), 2,13 (3H, s)
2,02	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,00 (1H, sl), 7,82 (1H, s), 7,40 (6H, m), 7,23 (2H, m), 4,98 (2H, s), 3,02 (3H, s)
2,03	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7,46 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,36-7,33 (1H, m), 7,24-7,19 (3H, m), 7,01-6,94 (2H, m), 5,04 (1H, s), 3,75 (3H, s)
2,04	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 8,21-8,19 (2H, d, 8,7Hz), 7,86-7,85 (2H, m), 7,68-7,65 (2H, d, 8,7Hz), 7,55-7,52 (1H, d, 8,2Hz), 7,42-7,36 (1H, t, 8,1Hz), 7,19 (1H, d, 8,2Hz), 5,12 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,05	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,85-7,80 (4H, m), 7,60-7,55 (3H, m), 7,41-7,36 (1H, t, 7,94Hz), 7,18-7,16 (1H, dm, 7,94Hz), 5,07 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,06	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, bs), 7,91-7,83 (6H, m), 7,56-7,49 (4H, m), 7,41-7,35 (1H, t), 7,20-7,16 (1H, m), 5,16 (2H, s), 2,03 (3H, s)
2,07	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 8,07-8,04 (2H, m), 7,89-7,85 (2H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,55-7,52 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, t), 7,21-7,18 (1H, m), 5,11 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,08	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,05 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=7,13Hz), 7,32 (4H, m), 7,07 (1H, t, J=7,13Hz), 4,98 (2H, s), 1,98 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
2,09	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,84-7,81 (2H, m), 7,57-7,54 (1H, dm, 8,19Hz), 7,41-7,27 (6H, m), 7,19-7,15 (1H, dm, 8,19Hz), 5 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,10	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,84-7,83 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,56-7,51 (3H, m), 7,41-7,33 (3H, m), 7,18-7,15 (1H, dm), 4,96 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,11	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 7,94-7,82 (4H, m), 7,57-7,47 (3H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 5,06 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,04 (3H, s)
2,12	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,15 (1H, s), 8,22-8,19 (1H, m), 8,01-7,96 (1H, m), 7,91-7,83 (3H, m), 7,65-7,52 (3H, m), 7,47-7,36 (2H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 5,49 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,13	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7,77 (1H, bs), 7,55-7,34 (6H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 6,86-6,81 (2H, m), 5,08 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,15 (3H, s)
2,14	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,84-7,83 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,56-7,51 (3H, m), 7,41-7,33 (3H, m), 7,18-7,15 (1H, dm), 4,96 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,15	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,85-7,81 (2H, m), 7,56-7,53 (1H, d, 8,7Hz), 7,46 (1H, s), 7,42-7,35 (4H, m), 7,18-7,16 (1H, d, 8,7Hz), 4,99 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,16	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,82-7,77 (2H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,27-7,22 (2H, m), 7,17-7,10 (3H, m), 4,95 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,06 (3H, s)
2,17	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,83-7,79 (2H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 7,31-7,29 (2H, m), 7,23-7,14 (3H, m), 4,96 (2H, d), 2,97-2,94 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,19-1,16 (6H, m)
2,18	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,83-7,80 (2H, m), 7,57-7,54 (1H, d, 8,7Hz), 7,42-7,36 (1H, t, 8,7Hz), 7,18-7,14 (2H, m), 7,08 (2H, s), 4,92 (2H, s), 2,19-2,18 (6H, m), 2,05 (3H, s)
2,19	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 8,46-8,45 (1H, s), 7,89-7,81 (3H, m), 7,55-7,48 (2H, m), 7,41-7,36 (1H, t, 8,5Hz), 7,18-7,15 (1H, d, 8,5Hz), 5,01 (2H, s), 2,05 (3H, s)
2,20	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, s), 7,85-7,81 (2H, m), 7,57-7,13 (6H, m), 5 (2H, s), 2,06-2,03 (3H, m)
3,01	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, bs), 7,78 (1H, t, 2Hz), 7,38 (1H, m), 7,25 (2H, d, 8Hz), 7,14 (3H, m), 4,97 (2H, s), 2,68 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,04 (3H, s)
3,02	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 0,14 (1H, bs), 7,8 (1H, t), 7,58-7,56 (1H, d), 7,41-7,28 (7H, m), 7,18-7,16 (1H, d), 5,03 (2H, s), 2,2 (3H, s), 2,05 (3H, s)
3,03	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,60-7,10 (6H, m), 5,01 (2H, s), 2,20 (3H, s), 2,05 (3H, s)
3,04	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,99 (1H, t), 7,81 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,16 (2H, m), 5,03 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,04 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
3,05	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 8,5-7,1 (7H, m), 5,0 (2H, s), 3,0-2,9 (1H, m), 3,2 (3H, s) 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s), 1,2 (6H, s)
3,06	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 7,8-7,0 (8H, m), 5,0 (2H, s), 4,3 (2H, t), 3,7 (2H, t), 3,4 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,0 (3H, s)
3,07	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, bs), 8,10 (1H, m), 7,25 (6H, m), 4,98 (2H, s), 2,18 (3H, s), 2,10 (3H, s)
3,08	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 7,8-6,9 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,7 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s)
3,09	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 7,8-7,1 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,7 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s), 1,2 (6H, d)
3,10	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,56-7,28 (9H, m), 5,01 (2H, s), 2,19 (3H, s)
3,11	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 8,0-7,2 (11H, m), 5,0 (2H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s)
3,12	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,15 (1H, s), 4,99 (2H, s), 3,12 (1H, q), 2,19 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,00-1,86 (2H, m), 1,82-1,52 (6H, m)
3,13	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,59-7,51 (1H, d), 7,50-7,30 (3H, m), 7,29-7,20 (1H, m), 7,19-7,12 (1H, d), 4,99 (2H, s), 2,20 (3H, s), 2,04 (3H, s)
3,14	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,6-7,5 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,2 (1H, s), 7,0 (1H, s), 6,9 (2H, s), 5,0 (2H, s), 3,7 (6H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s)
3,15	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,6-7,5 (1H, d), 7,5-7,4 (2H, m), 7,2-7,1 (1H, t) 7,1 (1H, d), 7,0 (1H, t), 5,0 (2H, s), 3,7 (6H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s)
3,16	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,29 (2H, d), 7,15 (1H, d), 6,85 (2H, d), 4,93 (2H, s), 4,57 (1H, q), 2,18 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,23 (6H, d)
3,17	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,91-7,80 (2H, m), 7,67-7,30 (6H, m), 7,20 (1H, d), 5,51 (2H, s), 2,24 (3H, s), 2,05 (3H, s)
3,18	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,80 (1H, t, 2Hz), 7,55 (1H, d, 8Hz), 7,37 (5H, m), 7,15 (1H, dd, 1Hz, 8Hz), 5,00 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,05 (3H, s)
3,19	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, bs), 8,10-8,06 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,27-7,24 (3H, m), 7,14-7,11 (2H, m), 4,96 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,10 (3H, s)
3,20	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,42-7,18 (3H, m), 6,98-6,89 (2H, m), 6,85 (1H, d), 4,98 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2 (3H, s)
4,01	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,56-7,53 (1H, m), 7,43-7,34 (5H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 5 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,05 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,02	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,18 (1H, bs), 8,20-8,18 (2H, d), 7,92 (1H, s), 7,68-7,64 (2H, d), 7,58-7,55 (1H, d), 7,39-7,33 (1H, t), 7,27-7,23 (1H, d), 5,12 (2H, s), 2,05 (3H, s)
4,03	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,29-7,19 (3H, m), 7,12 (2H, d), 4,97 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,04	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,73-7,53 (5H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 5,11 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,06 (3H, s)
4,05	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,58-7,22 (6H, m), 5,01 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,06	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,61-7,55 (1H, m), 7,48-7,36 (3H, m), 7,22-7,17 (2H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,74 (3H, s)
4,07	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,96 (1H, s), 7,51-7,31 (5H, m), 7,19-7,15 (1H, s), 5 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,02 (3H, s)
4,08	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,49-7,32 (6H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 5,01 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,73 (3H, s)
4,09	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,60-7,67 (1H, m), 7,42-7,24 (7H, m), 7,09-7,04 (1H, m), 7,29-7,22 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,14-3,04 (2H, m), 1,04 (3H, t)
4,10	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 8,48-8,44 (1H, m), 7,88-7,84 (1H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,37 (1H, t), 7,25-7,18 (2H, m), 4,99 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,11	¹ H-NMR (MeOD-d ₄), δ (ppm): 8,18-8,15 (1H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 7,26-7,24 (2H, d, 7,9Hz), 7,14-7,11 (2H, d, 7,9Hz), 4,96 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,12	¹ H-NMR (MeOD-d ₄), δ (ppm): 8,6 (2H, bd), 8,4 (1H, s), 7,3 (2H, d), 7,1 (1H, d), 5,0 (2H, s), 3,9 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,13	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,43 (1H, s), 7,90-7,83 (2H, m), 7,58-7,45 (2H, m), 7,40-7,32 (1H, m), 7,23-7,21 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,14	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,67 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,57-7,50 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,09 (3H, s)
4,15	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,49-7,33 (5H, m), 7,12 (1H, dd), 6,9 (1H, td), 5 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,73 (3H, s)
4,16	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,54-7,28 (8H, m), 5,01 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,31 (3H, s)
4,17	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,53-7,38 (8H, m), 5,01 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,18 (3H, s)
4,18	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,45-7,36 (7H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 5 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,55 (2H, t), 3,24 (3H, s), 2,85 (2H, t)
4,19	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,70-7,52 (4H, m), 7,43-7,34 (4H, m), 5,02 (2H, s), 3,76 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,20	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,44-7,35 (4H, m), 7,19-7,15 (2H, m), 7,03-6,97 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,7 (3H, s)
4,21	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,45-7,38 (8H, m), 5,06-4,97 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,46-3,36 (2H, m), 3,33-3,22 (4H, m), 2,13-1,99 (4H, m)
4,22	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,41-7,33 (8H, m), 5 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,44 (2H, t), 3,14 (3H, s), 2,75 (2H, t)
4,23	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,46-7,39 (7H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 5,01 (2H, s), 3,85-3,75 (7H, m), 2,91 (2H, s), 1,22 (3H, s)
4,24	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,44-7,36 (7H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 5 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,17 (3H, s)
4,25	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,51-7,33 (8H, m), 5,01 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,33 (2H, s), 1,92 (6H, s)
4,26	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,47-7,31 (8H, m), 5 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,5 (2H, bs), 2,18 (4H, bs), 1,47 (4H, bs)
4,27	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, bs), 8,15 (1H, d), 7,35 (4H, m), 6,87 (2H, d), 4,95 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,73 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,28	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7,6 (4H, m), 7,2 (2H, t), 7,0 (2H, t), 5,1 (2H, s), 3,9 (3H, s)
4,29	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,46-7,36 (8H, m), 5,08-4,94 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,33 (2H, s), 2,06-1,93 (4H, m), 1,23-1,06 (6H, m)
4,30	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,48-7,36 (8H, m), 5 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,14 (2H, t), 3,08 (3H, s), 2,3 (2H, s), 1,93 (3H, s)
4,31	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm):
4,32	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,01 (1H, d), 7,88 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,44-7,36 (4H, m), 5,03 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4,33	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,46-7,31 (6H, m), 7,24-7,16 (1H, m), 4,99 (2H, s), 4,47-4,42 (2H, m), 3,75 (3H, s)
4,34	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,7-7,3 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,9 (3H, s)
4,35	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,58 (2H, d), 7,47 (2H, t), 7,42-7,20 (6H, m), 5,03 (2H, s), 3,82 (3H, s)
4,36	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,57-7,54 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, t), 7,30-7,18 (5H, m), 4,98 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,9-2,81 (1H, q), 2,05 (3H, s), 1,18-1,16 (6H, m)
4,37	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 7,89-7,88 (1H, m), 7,66-7,62 (3H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,50-7,34 (6H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 5,09 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,38	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 7,89-7,88 (1H, m), 7,56-7,50 (3H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 5,04 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,39	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 7,85-7,84 (1H, s), 7,56-7,54 (1H, m), 7,39-7,33 (1H, m), 7,23-7,19 (3H, m), 6,66-6,64 (2H, m), 4,9 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,85 (6H, s), 2,05 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,40	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, bs), 7,89-7,87 (1H, m), 7,65-7,60 (4H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,48-7,43 (4H, m), 7,41-7,33 (2H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 5,07 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,41	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,45-7,20 (7H, m), 5,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,42	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 8,0-7,3 (11H, m), 5,2 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,0 (3H, s)
4,43	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 8,51 (1H, d, 2Hz), 7,88 (1H, t, 1Hz), 7,7 (1H, dd, 2Hz, 8Hz), 7,54 (1H, d, 8Hz), 7,37 (1H, t, 8Hz), 7,23 (1H, d, 8Hz), 5 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,99 (1H, q, 7Hz), 2,05 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,19 (3H, s)
4,44	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,47-7,30 (3H, m), 7,23 (1H, d), 7,15 (2H, t), 5,00 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,45	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 7,9-6,9 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,7 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,46	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 8,9-7,3 (10H, m), 5,2 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,0 (3H, s)
4,47	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,27 (3H, m), 6,84 (1H, d), 4,94 (2H, s), 4,57 (1H, h), 3,81 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,23 (6H, d)
4,48	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,6-7,5 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,3-7,2 (1H, s), 7,0 (1H, s), 6,9 (2H, s), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s) 3,7 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,49	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s) 8,5-7,2 (11H, m), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,2-3,1 (1H, m), 2,1 (3H, s), 2,0-1,9 (2H, m), 1,7-1,6 (6H, m)
4,50	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,58 (2H, d), 7,53-7,32 (7H, m), 5,01 (2H, s), 3,82 (3H, s)
4,51	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,00 (1H, t), 7,89 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,17 (1H, d), 5,05 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,06 (3H, s)
4,52	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, d), 5,07 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,53	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,60-7,46 (2H, m), 7,36 (1H, t), 7,22 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,87 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,98 (6H, s), 2,05 (3H, s)
4,54	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,87 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,93 (2H, s), 4,49 (2H, t), 3,82 (3H, s), 3,17 (2H, t), 2,06 (3H, s)
4,55	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,4 (1H, s), 8,1 (1H, s), 7,8-7,5 (6H, m), 5,0 (2H, s), 4,1 (3H, s), 2,3 (3H, s)
4,56	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,6-7,5 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,5-7,4 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,3-7,2 (1H, d), 7,0 (1H, t), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,57	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, dd), 7,6-7,5 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,2 (1H, s), 6,8 (1H, s), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,58	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 8,6 (1H, d), 8,5 (1H, dd), 7,9 (1H, t), 7,8 (1H, dt), 7,6-7,5 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,3-7,2 (1H, d), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,59	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 8,5 (1H, d), 7,9 (1H, t), 7,8-7,7 (3H, m), 7,6-7,5 (3H, m), 7,4 (1H, t), 7,3-7,2 (1H, d), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,0 (3H, s)
4,60	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,83 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,19 (1H, dd), 6,69 (2H, d), 5,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,76 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,61	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 9,0-8,9 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,0 (2H, m), 7,9 (1H, t), 7,8-7,7 (1H, td), 7,6-7,5 (2H, m), 7,4-7,3 (1H, t), 7,3-7,2 (1H, d), 5,2 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,0 (3H, s)
4,62	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, bs), 7,88 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,16 (4H, m), 4,95 (2H, s), 3,82 (6H, s), 2,06 (3H, s)
4,63	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,89 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,22 (3H, m), 4,95 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,64	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,88 (1H, t), 7,54 (1H, dd), 7,37 (1H, t), 7,2 (2H, m), 6,96 (1H, dt), 5,02 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,65	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,56 (2H, s), 7,50-7,13 (5H, m), 6,38 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,76 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,66	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,87 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,33 (3H, m), 6,83 (1H, dd), 6,73 (1H, dd), 4,99 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,74 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,67	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,2-7,6 (8H, m), 5 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,68	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,1 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,9 (3H, s)
4,69	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,2 (8H, m), 5 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,80	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,23 (2H, m), 6,86 (3H, m), 4,99 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,73 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,90	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,5-7,3 (5H, m), 6,8 (4H, m), 4,5 (2H, m), 4,3 (1H, m), 4,1 (2H, m), 3,9 (3H, s)
4,91	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,9 (2H, m), 7,5 (2H, m), 7,4-7,2 (7H, m), 5,3 (2H, s), 3,9 (3H, s)
4,92	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,88 (1H, s), 7,56-7,54 (1H, m), 7,47-7,35 (3H, m), 7,25-7,23 (2H, m), 5,03 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,93	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,3 (8H, m), 5,1 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,94	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,60-7,57 (2H, d, 7,42Hz), 7,50-7,45 (2H, t), 7,38-7,12 (4H, m), 5,04 (2H, s), 3,84 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,95	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,66-7,33 (8H, m), 5,05 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4,96	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, bs), 7,9 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,2 (1H, d), 7,1 (2H, m), 5 (2H, s), 3,9 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2 (3H, s)
4,97	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, bs), 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,2 (2H, t), 6,6 (1H, d), 5 (2H, s), 4,6 (2H, t), 3,8 (3H, s), 3,1 (2H, t), 2,1 (3H, t)
4,98	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,8-7,3 (8H, m), 5,1 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,99	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,74-7,65 (5H, m), 7,61-7,45 (8H, m), 7,39-7,36 (1H, m)
4,100	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,60-7,57 (2H, d, 7,42Hz), 7,50-7,45 (2H, t), 7,38-7,12 (4H, m), 5,04 (2H, s), 3,84 (3H, s)
4,101	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 8,36 (1H, d), 8,12 (2H, dd), 7,87 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,36 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,01 (1H, d), 5,14 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,04 (3H, s)
4,102	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 8,74 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,78 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,25 (1H, m), 5,17 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,06 (3H, s)
4,103	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,89 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,13 (3H, m), 6,9 (1H, m), 4,98 (2H, s), 3,82 (6H, s), 2,05 (3H, s)
4,104	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,86 (1H, bs), 7,76-7,72 (2H, t), 7,60-7,45 (6H, m), 7,38-7,36 (1H, m), 5,07 (2H, s), 3,84 (3H, s)
4,105	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,81-7,79 (2H, m), 7,59-7,56 (4H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 5,09 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4,106	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,88 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, dd), 7,05 (2H, m), 4,92 (2H, s), 4,6 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,21 (2H, t), 2,05 (3H, s)
4,107	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,59-7,44 (4H, m), 7,38-7,24 (5H, m), 5,17-5,13 (2H, t, 5,63Hz), 5,01 (2H, s), 4,46-4,44 (2H, d, 5,63Hz), 3,82 (3H, s)
4,108	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,61-7,59 (2H, d), 7,51-7,45 (2H, t), 7,38-7,33 (1H, t), 7,2 (1H, d), 7,09 (1H, d), 5,34 (2H, s), 4,92-4,88 (4H, d), 3,85 (3H, s)
4,109	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,61-7,59 (2H, d), 7,51-7,45 (2H, t), 7,38-7,33 (1H, t), 7,2 (1H, d), 7,09 (1H, d), 5,34 (2H, s), 4,92-4,88 (4H, d), 3,85 (3H, s)
4,110	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,58-7,56 (2H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,05 (1H, d), 6,72 (1H, d), 5,07 (2H, bs), 3,85 (3H, s)
4,111	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,23 (2H, m), 6,86 (3H, m), 4,99 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,73 (3H, s), 2,05 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,112	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 8,1 (1H, d), 7,9 (1H, t), 7,8 (1H, dt), 7,6-7,5 (1H, d), 7,5 (1H, dd), 7,4-7,3 (1H, t), 7,2 (1H, d), 6,5 (1H, d), 4,9 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,5-3,4 (4H, q), 2,1 (3H, s), 1,1-1,0 (6H, t)
4,113	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,58-7,37 (5H, m), 7,01-6,98 (2H, d), 5,09 (2H, s), 3,81 (3H, s)
4,114	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,17 (1H, d), 8,05-8,02 (1H, d, 8,44Hz), 7,87 (1H, s), 7,60-7,57 (2H, d, 7,68Hz), 7,51-7,34 (4H, m), 5,23 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4,115	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,0-7,6 (8H, m), 5 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,116	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,91 (2H, dt), 7,61 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,22 (1H, dt), 4,93 (2H, s), 4,54 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,19 (2H, t), 2,05 (3H, s)
4,117	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,86 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,12 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 4,98 (2H, s), 4,59 (2H, t), 3,82 (3H, s), 3,21 (2H, t), 2,05 (3H, s)
4,118	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,91-7,89 (1H, s), 7,82-7,75 (2H, m), 7,55-7,44 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, t), 7,25-7,22 (1H, d), 5,06 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,119	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,89-7,85 (1H, m), 7,69-7,67 (1H, m), 7,63-7,53 (2H, m), 7,37 (2H, t), 7,25-7,22 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,93 (2H, q), 2,05 (3H, s), 1,32 (3H, t)
4,120	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,89 (1H, s), 7,8 (2H, d), 7,56 (3H, m), 7,36 (1H, t), 7,22 (1H, d), 5,09 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,121	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,61-7,52 (2H, m), 7,39-7,33 (2H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,59 (2H, s), 2,05 (2H, s)
4,122	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7 (1H, d), 7,48-7,32 (2H, m), 7,23 (1H, d), 4,91 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,98 (d), 2,05 (3H, s)
4,123	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,86 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,1 (2H, m), 6,89 (1H, t), 4,92 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,73 (6H, s), 2,05 (3H, s)
4,124	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 7,86 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,06 (2H, m), 6,42 (1H, d), 4,88 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,2 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,66 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,125	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,86 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,07 (2H, m), 6,87 (1H, dd), 5,05 (2H, s), 3,82 (6H, s), 2,04 (3H, s)
4,126	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,88 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 6,6 (1H, t), 4,91 (2H, s), 4,64 (2H, t), 3,83 (3H, s), 3,23 (2H, t), 2,05 (3H, s)
4,127	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 7,89 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,39 (3H, m), 7,24 (1H, d), 5,03 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,06 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,128	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,5 (1H, s), 8,9 (1H, d), 8,3 (2H, m), 7,9 (1H, d), 7,8-7,7 (1H, t), 7,6 (1H, d), 5,5 (2H, s), 4,2 (3H, s), 2,4 (3H, s)
4,129	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 8,37 (1H, d), 7,89 (1H, t), 7,64 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 7,35 (2H, dd), 7,24 (1H, d), 5,12 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,9 (1H, q), 2,04 (3H, s)
4,130	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,20-8,17 (1H, m), 7,36-7,32 (2H, m), 7,20-7,17 (2H, m), 4,95 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,131	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,20-8,16 (1H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 7,48-7,46 (2H, m), 7,39-7,29 (2H, m), 5,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,132	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,21-8,18 (1H, m), 7,59-7,51 (2H, m), 7,36-7,33 (3H, m), 5,03 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,133	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,5 (8H, m), 5,01 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,5 (3H, s)
4,134	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,2-7,4 (8H, m), 5,2 (2H, s), 3,9 (3H, s), 3,2 (1H, s), 1,8 (3H, s)
4,135	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17-8,15 (1H, m), 7,35-7,32 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,70-6,67 (1H, m), 4,92 (2H, s), 4,52-4,46 (2H, t, 8,71Hz), 3,79 (3H, s), 3,16-3,10 (2H, t, 8,71Hz), 2,10 (3H, s)
4,136	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,5 (3H, m), 7,3(3H, d), 6,9(2H, d), 5,0 (2H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,2 (3H, s), 1,8 (3H, s)
4,137	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,53 (3H, m), 7,33 (1H, d), 7,25 (2H, s), 7,12 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,94 (2H, s), 4,48 (2H, t), 3,94 (3H, s), 3,13 (5H, m), 1,83 (3H, s)
4,138	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,64-7,51 (3H, m), 7,38-7,31 (1H, m), 7,22-7,11 (2H, m), 7,95-7,89 (1H, m), 5 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,18 (3H, bs), 1,83 (3H, bs)
4,139	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,60-7,50 (3H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,17-7,04 (2H, m), 5,03 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,18 (3H, bs), 1,83 (3H, bs)
4,140	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,2 (10H, m), 4,1 (2H, t), 4,1-4,0 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,9 (2H, t)
4,141	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 10,1 (1H, bs), 8,01 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,4 (5H, m), 7,33 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,38 (3H, s)
4,142	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,91 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,4 (5H, m), 7,25 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,62 (2H, t), 3,24 (3H, s), 2,54 (2H, t)
4,143	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,4 (4H, s), 7,30-7,23 (2H, m), 6,95-6,82 (2H, m), 5 (2H, s), 3,74 (3H, s)
4,144	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 10,4 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,6-6,9 (9H, m), 5,0 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,145	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7,9 (1H, s), 7,6-7,3 (7H, m), 5,2 (2H, s), 3,9 (3H, s), 1,5-0,9 (6H, m)

Composto N°	Dados de RMN
4,146	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8,27 (1H, bs), 7,98 (1H, d), 7,82-7,78 (1H, m), 7,68 (1H, t), 7,44-7,36 (4H, m), 5,03 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,68 (3H, s)
4,147	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,2 (5H, m), 7,2-7,1 (2H, d), 6,9 (2H, d), 4,0 (2H, t), 3,8 (3H, s), 3,7 (3H, s), 2,8 (2H, t)
4,148	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,1 (9H, m), 4,1 (2H, t), 3,8 (3H, s), 2,9 (2H, t)
4,149	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,6-7,3 (6H, m), 6,9-6,7 (2H, m), 4,1 (2H, t), 4,1-4,0 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,8 (2H, t)
4,150	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,1-7,7 (6H, m), 7,3 (3H, m), 4,6 (2H, t), 4,5 (3H, s), 4,3 (3H, s), 3,4 (2H, t)
4,151	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,58-7,51 (1H, m), 7,37 (1H, t), 7,24-7,13 (3H, m), 6,88 (2H, d), 3,98 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,72 (3H, s), 2,8 (3H, t), 2,06 (3H, s)
4,152	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,6-7,1 (7H, m), 4,0 (2H, t), 3,8 (3H, s), 2,9 (2H, t), 2,1 (3H, s)
4,153	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,2 (2H, m), 6,8 (3H, m), 4,1 (2H, t), 3,8 (3H, s), 3,7 (3H, s), 2,9 (2H, t), 2,1 (3H, s)
4,154	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,18-8,15 (1H, m), 7,38-7,27 (7H, m), 5,01 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,155	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 7,15 (2H, m), 6,91 (1H, m), 4,97 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,156	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 7,38-7,31 (2H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 5 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,157	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,22-8,18 (1H, m), 7,43-7,31 (3H, m), 7,21-7,11 (1H, m), 4,87 (2H, s), 3,83 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,158	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,9 (1H, s), 8,2-8,1 (1H, d), 7,4-7,2 (7H, m), 4,0 (2H, t), 3,8 (3H, s), 2,9-2,8 (2H, t), 2,1 (3H, s)
4,159	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7 (1H, d), 7,43-7,26 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,160	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19-8,14 (1H, m), 7,38-7,31 (2H, m), 7,23 (1H, t), 6,95-6,82 (3H, m), 4,98 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,73 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,161	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,18 (1H, s), 7,95-7,90 (1H, m), 7,57-7,51 (1H, m), 7,32 (1H, t), 7,14-7,08 (2H, m), 5,01 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,78 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,162	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,14 (1H, d), 7,38-7,32 (2H, m), 7,06-7,04 (2H, m), 6,41 (1H, d), 4,86 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,2 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,65 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,163	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, dd), 7,25 (3H, m), 6,63 (1H, dd), 4,94 (2H, s), 4,55 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,09 (3H, t), 2,1 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,164	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, m), 7,34-7,09 (5H, m), 6,89 (1H, t), 4,91 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,73 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,165	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19 (1H, d), 7,35-7,08 (4H, m), 4,99 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,166	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,57-7,15 (10H, m), 3,88 (2H, t), 3,8 (3H, s), 2,65 (2H, t), 1,91 (2H, q)
4,167	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,58-7,36 (4H, m), 7,44-7,36 (4H, m), 5 (2H, s), 4,02 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,168	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,9 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,8 (2H, d), 7,6 (2H, d), 7,3 (2H, bs), 5,1 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,169	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,21-8,16 (1H, s), 7,39-7,21 (4H, m), 7,09 (1H, d), 7 (1H, d), 6,86 (1H, t), 4,96 (2H, s), 3,83 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,170	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19 (1H, dd), 7,88 (1H, t), 7,59 (1H, dd), 7,35 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,171	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,7,97 (2H, m), 7,43-7,22 (2H, m), 5,12 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,172	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,5 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,35-7,31 (2H, m), 7,23 (1H, d), 4,98 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,98 (1H, m), 2,1 (3H, s), 1,19 (6H, d)
4,173	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,5 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,35-7,31 (2H, m), 7,23 (1H, d), 4,98 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,98 (1H, m), 2,1 (3H, s)
4,174	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,88 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,00-7,96 (2H, m), 7,77 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 5,21 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,175	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,36 (3H, m), 6,93 (1H, d), 5,1 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,176	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,17-8,13 (1H, m), 7,39-7,25 (4H, m), 7,13 (2H, t), 4 (2H, t), 3,8 (3H, s), 2,86 (2H, t), 2,11 (3H, s)
4,177	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 7,45-7,44 (1H, m), 7,36-7,31 (3H, m), 7,10-7,08 (1H, m), 4,93 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,178	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 7,86 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,22 (1H, d), 7,09-7,02 (2H, m), 6,65 (1H, t), 4,89 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,36 (4H, s), 2,05 (3H, s), 1,87 (4H, m)
4,179	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,24-7,11 (2H, m), 6,97 (1H, t), 4,94 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,72 (4H, m), 2,96 (4H, m), 2,04 (3H, s)
4,180	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,12 (1H, m), 7,37-7,27 (2H, m), 7,11-6,99 (2H, m), 5,09 (2H, s), 3,8 (6H, s), 2,09 (3H, s)
4,181	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, m), 7,37-7,27 (2H, m), 7,69 (2H, d), 7,6 (2H, d), 7,35-7,32 (2H, m), 5,09 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,182	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,9 (1H, bs), 8,2 (1H, d), 7,3 (6H, m), 5,8 (2H, s), 5 (2H, s), 4,4 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,3 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,183	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,9 (1H, bs), 8,34 (1H, d), 8,13 (3H, m), 7,31 (2H, m), 7,01 (1H, dd), 5,13 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,184	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, d), 7,37-7,32 (2H, m), 7,12 (1H, t), 6,90-6,84 (2H, m), 5 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,7 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,185	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, dd), 7,38 (4H, m), 7,17 (3H, m), 4,99 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,186	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,20-8,17 (3H, d), 7,67-7,64 (2H, d), 7,36-7,34-7,32 (2H, t), 5,13 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,187	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,93 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,21-8,13 (1H, m), 7,84-7,70 (3H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,37-7,31 (2H, m), 6,53 (1H, s), 5,04 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,188	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, d), 7,35-7,32 (2H, m), 6,79-6,71 (3H, m), 4,96 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,75 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,189	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,53-7,22 (2H, 7,10 (1H, t), 6,89-6,53 (3H, m), 4,95 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,87 (6H, s), 2 (3H, s)
4,190	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 8 (1H, s), 7,89 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,59-7,54 (2H, m), 7,37 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,14 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,02 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,04 (3H, s)
4,191	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,98 (1H, s), 8,20-8,11 (1H, m), 7,38-7,26 (2H, m), 6,90-6,075 (3H, m), 4,88 (2H, s), 4,2 (4H, s), 3,79 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,192	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 8,01 (1H, d), 7,86 (1H, t), 7,75 (1H, m), 7,60-7,53 (2H, m), 7,43 (2H, dd), 7,36 (2H, t), 7,23 (1H, m), 5,12 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,04 (3H, s)
4,193	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 8,28 (1H, s), 7,86 (1H, t), 7,67 (1H, s), 7,57-7,52 (2H, m), 7,36 (1H, t), 7,25 (2H, m), 5,06 (3H, s), 4,14 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,04 (3H, s)
4,194	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 7,14 (1H, d), 6,78 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,48 (2H, t), 3,79 (3H, s), 3,12 (2H, t), 2,09 (3H, s)
4,195	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 7,01 (1H, t), 6,74 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,94 (2H, s), 4,53 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,24 (2H, t), 2,09 (3H, s)
4,196	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, bs), 8,21-8,20 (2H, m), 7,89 (1H, m), 7,56-7,53 (1H, m), 7,40-7,35 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,197	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,11 (1H, bs), 7,90-7,89 (1H, s), 7,55-7,52 (1H, dm, 8,96Hz), 7,51-7,49 (1H, d, 8,19Hz), 7,40-7,35 (1H, t, 8,19Hz), 7,26-7,22 (1H, dm, 7,96Hz), 7,13-7,12 (1H, d, 1,79Hz), 6,89-6,86 (1H, dd, 8,19Hz, 1,79Hz), 4,99 (2H, s), 3,83 (6H, s), 2,05 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,198	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, s), 7,90-7,88 (1H, m), 7,56-7,54 (1H, m), 7,41-7,20 (6H, m), 4,06-4,00 (2H, t), 3,81 (3H, s), 2,91-2,85 (2H, t), 2,06 (3H, s)
4,199	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7,43-7,26 (2H, m), 7,17 (1H, t), 6,93 (1H, dd), 6,68 (1H, td), 4,91 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,200	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,20-8,17 (2H, m), 7,78 (1H, t), 7,73 (1H, t), 7,49 (1H, dd), 7,36-7,33 (3H, m), 6,55 (1H, t), 5,06 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,201	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, m), 7,45-7,24 (5H, m), 4,98 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,202	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19 (1H, m), 8 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,13 (1H, d), 5,15 (2H, s), 4,02 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,09 (3H, s)
4,203	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,19 (1H, m), 7,63-7,35 (5H, m), 4,99 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,204	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, bs), 8,20-8,15 (1H, m), 7,36-7,33 (3H, m), 7,06-6,98 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 4,94 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,75 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,205	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, bs), 8,03-8,01 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, d, 8,71Hz), 7,45-7,39 (3H, m), 7,18-7,12 (2H, tm, 8,71Hz), 4,99 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,206	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, t), 7,33 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,10 (1H, dd), 6,61 (1H, d), 4,90 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,96 (2H, s), 2,10 (3H, s), 1,37 (6H, s)
4,207	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,60-7,55 (1H, m), 7,50-7,30 (6H, m), 5 (2H, s), 4 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4,208	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,87 (1H, s), 9,18-9,14 (1H, m), 7,42-7,29 (7H, m), 4,99 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,209	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 11,08 (1H, s), 10,13 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,55 (2H, t), 7,38 (1H, t), 7,26-7,22 (1H, m), 6,99-6,92 (2H, m), 4,98 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,210	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,45 (1H, dd), 7,40-7,20 (3H, m), 5,00 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,211	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,65-7,34 (4H, t), 7,26 (1H, d), 5,01 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,212	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7 (1H, dd), 7,17 (1H, t), 6,93 (1H, dd), 6,68 (1H, td), 4,91 (2H, s), 3,84 (6H, s), 2,11 (3H, s)
4,213	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,47-7,24 (4H, t), 7,03 (1H, t), 5,01 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,214	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,34 (2H, m), 7,17 (1H, d), 7,09 (1H, s), 6,92 (1H, d), 4,9 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,215	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,36-7,32 (3H, m), 7,15 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 4,99 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,216	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, bs), 8,14-8,11 (1H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,28-7,16 (2H, m), 7,06-6,99 (1H, m), 4,06-4,01 (2H, t, 7,68Hz), 3,79 (3H, s), 2,93-2,89 (2H, t, 7,68Hz), 2,11 (3H, s)
4,217	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,88 (1H, t), 7,66 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,23 (1H, d), 4,98 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,05 (3H, s)
4,218	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, bs), 8,05-8,03 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, d, 8,7Hz), 7,43-7,39 (1H, dd, 8,7Hz, 2,56Hz), 7,19-7,16 (1H, d, 8,19Hz), 7,10-7,09 (1H, d, 1,79Hz), 6,93-6,90 (1H, dd, 8,19Hz, 2,56Hz), 4,91 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,219	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, bs), 8,03 (1H, d, 2,56Hz), 7,60-7,57 (1H, d, 8,96Hz), 7,43-7,39 (1H, dd, 8,96Hz, 2,56Hz), 7,36-7,33 (1H, d, 8,19Hz), 7,16-7,15 (1H, d, 1,79Hz), 6,95-6,92 (1H, dd, 8,19Hz, 1,79Hz), 5 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,220	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,21-8,19 (1H, m), 7,39-7,30 (2H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 4,97 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,221	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,52-7,35 (3H, m), 7,24 (1H, d), 5,02 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,222	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,36 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,04 (1H, t), 5,02 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,223	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,80-7,52 (5H, m), 7,41 (1H, dd), 5,10 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,224	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,87 (1H, bs), 8,18 (1H, d), 7,35-7,32 (2H, m), 7,16-7,10 (2H, m), 7 (1H, dd), 5,02 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,66 (6H, s), 2 (3H, s)
4,225	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, bs), 8,03 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,16-7,11 (2H, m), 7 (1H, dd), 5,02 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,67 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,226	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, bs), 8,02-8,01 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,05-6,97 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 4,94 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,75 (6H, s), 2,11 (3H, s)
4,227	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,47-7,21 (6H, m), 5,02 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,228	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19 (1H, t), 7,34 (2H, m), 7,11 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 6,77 (1H, dt), 5,02 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,66 (6H, s), 2,10 (3H, s)
4,229	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,43-7,39 (1H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 4,97 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,230	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,74 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,49-7,26 (3H, m), 5,09 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,10 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,231	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, d), 7,36-7,29 (3H, 7,17 (1H, s), 6,96 (1H, dd), 4,96 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,71 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,232	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, bs), 8,02 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,3 (1H, d), 7,18 (1H, s), 6,96 (1H, d), 4,97 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,71 (6H, s), 2,11 (3H, s)
4,233	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,69 (2H, s), 7,43-7,23 (2H, m), 5,06 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,234	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 4,99 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,98 (1H, q), 2,11 (3H, s), 1,20 (6H, d)
4,235	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,73-7,55 (2H, 7,52-7,23 (3H, m), 5,04 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,236	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,57 (1H, 7,43-7,39 (1H, m), 7,23 (1H, t), 6,95-6,82 (3H, m), 4,98 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,73 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,237	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,64 (1H, bs), 8,03-8,00 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,70-6,67 (1H, m), 4,92 (2H, s), 4,52-4,46 (2H, t, 8,71Hz), 3,81 (3H, s), 3,16-3,10 (2H, t, 8,71Hz), 2,11 (3H, s)
4,238	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,66 (1H, bs), 8,06-8,01 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 4,99 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,239	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,69-7,53 (2H, m), 7,47-7,24 (6H, m), 5,00 (2H, s), 3,82 (3H, s)
4,240	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, bs), 8,03 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7 (2H, s), 7,58 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,241	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, dd), 7,30 (3H, m), 7,17 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 4,97 (2H, s), 4,64 (1H, hex), 3,80 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,28 (6H, d)
4,242	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,63 (1H, bs), 8,02 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,57 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,14 (1H, d), 5,15 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,243	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,87 (1H, bs), 8,17 (1H, d), 7,42-7,32 (4H, m), 7,17 (1H, dd), 4,99 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,31 (1H, m), 2,1 (3H, s), 1,19 (6H, d)
4,244	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, d), 7,35-6,97 (5H, m), 4,93 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,72 (4H, s), 2,96 (4H, s), 2,1 (3H, s)
4,245	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,17 (1H, bs), 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, dd), 7,33 (3H, m), 6,98 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 4,90 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,246	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 6,69 (1H, dd), 4,93 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,25 (6H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,247	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, dd), 7,34 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,77 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,25 (3H, s)
4,248	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,20-8,14 (1H, s), 7,39-7,25 (3H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 4,97 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,16-3,07 (1H, m), 1,18 (6H, d)
4,249	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,18 (1H, s), 7,95-7,90 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,36-7,29 (2H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 4,97 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,71 (6H, s), 2,05 (3H, s)
4,250	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,36-7,32 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,06 (1H, d), 5,06 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,251	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,68-7,58 (4H, m), 7,40-7,28 (3H, m), 5 (s), 3,83 (3H, s)
4,252	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 7,38-7,15 (4H, m), 5,02 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,09 (3H, s)
4,253	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,62 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,32 (2H, t), 7,26 (1H, dd), 7,15 (1H, t), 5,04 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s)
4,254	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,68-7,22 (3H, m), 7,12 (1H, m), 6,88 (1H, d), 4,99 (2H, s), 3,82 (6H, d), 2,10 (3H, s)
4,255	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,45-7,26 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,96 (1H, s), 6,88 (1H, d), 4,97 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,76 (s), 3,19 (1H, q), 2,10 (3H, s), 1,12 (6H, d)
4,256	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,69-7,57 (2H, m), 7,40-7,26 (2H, t), 7,12 (d), 6,97 (1H, s), 6,89 (1H, d), 4,98 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3 (1H, q), 1,12 (6H, d)
4,257	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,20-8,14 (1H, m), 7,40-7,27 (m), 7,21 (1H, d), 6,97 (1H, bs), 6,76 (2H, d), 4,94 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,3, 3,25 (4H, m), 2,1 (3H, s), 1,89-1,83(4H, m)
4,258	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, dd), 7,76 (2H, m), 7,48 (1H, t), 7,32 (2H, m), 5,05 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4,259	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,15 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 7,06 (2H, m), 5,00 (2H, s), 4,35 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,26 (6H, d)
4,260	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,43-7,25 (2H, m), 5,04 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4,261	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,19 (1H, dd), 7,54 (1H, c), 7,31 (3H, m), 5,08 (2H, s), 4,06 (3H, d), 3,83 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,262	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,44 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,68-7,55 (2H, m), 7,32 (2H, t), 5,06 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4,263	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,18 (1H, dd), 7,33 (3H, m), 7,18 (1H, s), 7,02 (1H, d), 4,97 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,73 (4H, s), 2,96 (s), 2,10 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
4,264	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,39-7,31 (2H, m), 7,2 (1H, d), 5,04 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,66 (6H, s), 2,1 (3H, s)
4,265	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,59 (2H, m), 7,31 (3H, m), 6,93 (1H, d), 6,91 (1H, dd), 4,99 (2H, s), 4,64 (1H, hex), 3,82 (3H, s), 1,28 (6H, d)
4,266	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,74-7,43 (6H, m), 5,11 (1H, s), 3,87 (1H, s), 3,12 (1H, s), 1,79 (1H, s)
4,267	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,16 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,33 (4H, m), 4,99 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4,268	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, bs), 8,17 (1H, dd), 7,62 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,06 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,95 (2H, s), 3,80 (4H, s), 3,72 (3H, m), 2,98 (4H, m), 2,10 (3H, s)
4,269	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,30-8,13 (2H, m), 7,84 (1H, d), 7,43-7,25 (2H, m), 5,02 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,20 (1H, q), 2,10 (3H, s), 1,21 (6H, d)
5,01	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,2 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 7,67 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,5 (5H, m), 7,3 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 5,11 (2H, s), 3,26 (1H, hep, 6Hz), 2,16 (3H, s), 1,27 (6H, d, 6Hz)
5,02	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, bs), 7,83 (1H, t, 2Hz), 7,56 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,38 (5H, m), 7,18 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 5 (2H, s), 2,62 (2H, q, 7Hz), 2,05 (3H, s), 1,13 (3H, t, 7Hz)
5,03	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,13 (1H, bs), 7,82 (1H, s), 7,56 (1H, d, 8Hz), 7,38 (5H, m), 7,16 (1H, d, 8Hz), 5 (2H, s), 2,59 (2H, t, 7Hz), 2,05 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,39 (2H, m), 0,89 (3H, t, 7Hz)
5,04	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,1 (1H, d), 8,0 (1H, m), 7,7 (2H, m), 7,5 (2H, m), 7,2 (2H, t)
5,05	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 2,05 (3H, s), 2,2 (6H, s), 2,64 (2H, t, 5Hz), 4,2 (2H, t, 5Hz), 4,99 (1H, s), 7,22 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,4 (5H, m), 7,53 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,88 (1H, t, 2Hz), 10,11 (1H, bs)
5,06	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8,2-7,2 (8H, m), 5,1 (2H, s), 4,3 (2H, t), 3,7 (2H, t), 3,4 (3H, s), 2,0 (3H, s)
5,07	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 2,05 (3H, s), 3,67 (2H, dd, 4Hz, 2Hz), 4,24 (2H, dd, 4Hz, 2Hz), 5 (2H, s), 7,22 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,4 (5H, m), 7,53 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,85 (1H, t, 2Hz), 10,11 (1H, bs)
5,08	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,07 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,55-7,50 (1H, m), 7,41-7,22 (6H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 5,02 (2H, s), 2,7 (3H, d)
5,09	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,55-7,52 (1H, m), 7,42-7,33 (5H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 4,98 (2H, s), 4,19 (1H, q), 2,05 (3H, s), 1,34 (3H, t)
5,10	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,16 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,59-7,57 (1H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 7,29-7,27 (2H, m), 7,17-7,11 (3H, m), 4,97 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,05 (3H, s)
5,11	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,1 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,54-7,51 (1H, m), 7,43-7,33 (5H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 4,98 (2H, s), 4,97-4,87 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,31 (3H, s)

Composto N°	Dados de RMN
5,12	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,17 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,60-7,54 (1H, s), 7,46-7,37 (5H, m), 5 (2H, s), 2,05 (3H, s)
5,13	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,07 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,53-7,49 (1H, m), 7,38-7,23 (6H, m), 5 (2H, s), 2,95 (6H, s), 2,04 (3H, s)
5,14	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,14 (1H, bs), 7,82 (1H, t), 7,56 (1H, dd), 7,4 (5H, m), 7,17 (1H, dd), 5,31 (1H, t, 6Hz), 5 (2H, s), 4,4 (2H, d), 2,05 (3H, s)
5,15	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,27 (1H, bs), 10,09 (1H, bs), 7,98 (1H, t), 7,47 (6H, m), 7,21 (1H, dq), 5,02 (2H, s), 4,3 (2H, s), 2,87 (6H, s), 2,06 (3H, s)
5,16	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,15 (1H, bs), 7,82 (1H, t), 7,57 (1H, dd), 7,4 (5H, m), 7,17 (1H, dd), 5 (2H, s), 4,34 (2H, s), 2,05 (3H, s)
5,17	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7,84 (1H, bs), 7,45 (5H, m), 7,3 (3H, m), 5,15 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,2 (3H, s)
5,18	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 10,22 (1H, bs), 9,26 (1H, s), 7,93 (1H, t, 2Hz), 7,62 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,45 (5H, m), 7,22 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 5,07 (2H, s), 2,06 (3H, s)
5,19	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,87 (1H, bs), 8,16-8,13 (1H, m), 7,45-7,42 (2H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,23-4,20 (2H, m), 3,67-3,64 (2H, m), 3,31 (3H, s), 2,1 (3H, s)

FARMACOLOGIA

Os compostos fornecidos nesta invenção são moduladores alostéricos positivos de receptores GABA metabotrópicos; em particular eles são moduladores alostéricos positivos de receptores GABA_B. Os compostos da presente invenção não parecem ligar-se ao sítio de reconhecimento de GABA, o sítio de *lige* ortostérico, porém em lugar de a um sítio alostérico dentro das sete regiões de transmembrana do receptor. Na presença de GABA ou um agonista de receptor GABA_B, os compostos desta invenção aumentam a resposta de GABA_B.

Portanto, a presente invenção refere-se a um composto ou uma composição farmacêutica para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos de GABA_B, em particular moduladores alostéricos de GABA_B positivos.

A atividade farmacológica de moduladores alostéricos positivos, tais como aqueles descritos na Fórmula I, em receptores GABA_B é demonstrada nos seguintes parágrafos.

EXEMPLO A

5 Ensaio de ligação de [³⁵S]GTP_γS

A ligação de [³⁵S]GTP_γS é um ensaio com base em membrana funcional usado para estudar a função de receptor acoplado à proteína G (GPCR). Este método consiste em usar um ensaio de ligação para estimar a etapa inicial em ativação de proteína G mediada por receptor em membranas preparadas a partir de células expressando GPCR recombinante ou usar
10 membranas de áreas distintas do cérebro de rato. Em suma, o ensaio mede a ativação de proteínas G por catalisação da permuta de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'- trifosfato (GTP) na subunidade α. As proteínas G ligadas a GTP dissociam-se em duas subunidades, Gα-GTP e Gβγ,
15 que sucessivamente regulam enzimas intracelulares e canais de íon. GTP é rapidamente hidrolisado pela subunidade Gα (GTPases) e a proteína G é desativada e preparada para um novo ciclo de permuta de GTP (Harper, Curr. Protoc. Pharmacol. 1998, 2.6, 1-10, John Wiley & Sons, Inc.). [³⁵S]GTP_γS, um análogo não hidrolisado de GTP, é usado para este propósito.
20 to.

Este método é amplamente usado para estudar ativação de receptor de proteína G em membranas preparadas de tecido de cérebro de rato, incluindo receptores GABA_B (Urwyler e outro, The Journal of Pharmacol, e Exp Ther. 2003, 307, 322-330; Olanas e outro, Neurochemistry Intern.
25 2005, 46, 149-158). Receptores GABA_B são expressos no córtex de cérebro de rato (Odagaki e Yamauchi, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2004, 94, 89-98) e são acoplados à proteína Gα_{o/i}, um acoplamento preferencial para este método.

Ensaio de ligação de [³⁵S]GTP_γS usando membranas corticais
30 de preparação de cérebro de rato foi usado e adaptado de Olanas e outro (Neurochemistry Intern. 2005, 46, 149-158) para a detecção das proprieda-

des de modulador alostérico positivo dos compostos desta invenção sobre receptores GABA_B de rato nativo.

Preparação de membrana. Córtices foram dissecados de cérebros de 200-300 g de ratos Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, L'Arbresle, França). Os tecidos foram homogenizados em 6 volumes (vol/peso) de sacarose a 10% a 4°C usando um homogenizador de vidro-teflon. O homogenado foi centrifugado em 1.250 g durante 10 min, e o sobrenadante foi centrifugado em 40.000 g durante 20 min (4°C). O pélete foi ressuspenso em 25 ml de água usando um rompedor Polytron (Kinematica AG, Luzern, Suíça) e centrifugada durante 10 min em 3000 g (4°C). O sobrenadante foi centrifugado em 40.000 g durante 20 min (4°C). O sobrenadante foi descartado e o pélete lavado duas vezes por ressuspensão em 10 volumes de 5 mM de HEPES-KOH, pH 7,4. O homogenado foi congelado e descongelado duas vezes e centrifugado em 40.000 g durante 20 min. O pélete final foi ressuspenso em 5 mM de HEPES-KOH, pH 7,4 e armazenado a -80°C antes de seu uso. A concentração de proteína foi determinada pelo método Bradford (ensaio de proteína Bio-Rad, Reinach, Suíça) com albumina de soro bovino como padrão.

Ensaio de ligação de [³⁵S]GTPγS. Medição de propriedades de modulador alostérico positivo de receptor GABA_B em membranas corticais de rato foi realizada como segue: membrana cortical de rato (1,5 µg) foi incubada em microplacas de 96 cavidades durante 15 min a 30°C em tampão de ensaio (50 mM de HEPES pH 7,4, 100 mM de NaCl, 5 mM de MgCl₂, 10 µM de GDP, 10 µg/ml de saponina, 1 mM de CaCl₂) com concentrações crescentes de modulador alostérico positivo (de 1 nM a 60 µM) e uma concentração mínima de GABA ou Baclofeno, um agonista de receptor GABA_B seletivo, que foi determinada em experimentos prévios corresponder à EC₅₀, uma concentração que fornece 50% da resposta máxima do agonista, e é de acordo com dados publicados (Olianas e outro, Neurochemistry Intern. 2005, 46, 149-158). Após adição de 0,1 nM de [³⁵S]GTPγS para obter um volume de reação total de 200 µl, microplacas foram agitadas durante 1 min e também incubadas a 30°C durante 30 min. A incubação foi interrompida por fil-

tração a vácuo rápida sobre placas de filtro de vidro-fibra (placas de filtro GF/C de 96 cavidades Unifilter, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suíça) usando uma coletora de célula de placa de 96 cavidades (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). A placa Unifilter foi lavada três vezes com 300
 5 μ l de tampão de lavagem gelado (20 mM de HEPES pH 7,4, 100 mM de NaCl). Quando os filtros forem secos, 40 μ l de coquetel de cintilação líquida (Microscint 20) serão adicionados a cada cavidade. A quantidade de [³⁵S]GTP γ S ligado à membrana foi medida usando uma leitora de placa de 96 cavidades (Top-Count, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). Ligação de
 10 [³⁵S]GTP γ S não específica é determinada na presença de 10 μ M de GTP.

Análise de dados. As curvas de resposta à concentração de compostos representativos da presente invenção na presença de EC₅₀ de agonista de receptor GABA_B foram geradas usando o programa Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). As curvas foram ajusta-
 15 das a uma equação logística de quatro parâmetros ($Y = \text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Inclinação Hill}))}$) permitindo determinação de valores de EC₅₀. Cada curva foi realizada usando amostra em duplicata por ponto de dados e 10 concentrações. As curvas de resposta à concentração de um agonista de receptor GABA_B seletivo na ausência ou na presença de
 20 compostos representativos da presente invenção foram também geradas usando programa Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). As curvas foram ajustadas a uma equação logística de quatro parâmetros ($Y = \text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Inclinação Hill}))}$) permitindo determinação de valores de EC₅₀ do agonista de receptor GABA_B
 25 seletivo. Cada curva foi realizada usando amostra em duplicata por ponto de dados e 10 concentrações.

Dados apresentados na Figura A representam a capacidade de 10 μ M do composto **4.02** aumentar a ligação de [GTP γ ³⁵S] induzida por 15 μ M de Baclofeno, um agonista de receptor GABA_B. O referido exemplo não
 30 tem nenhuma atividade agonística estatisticamente significante quando testado na ausência de 15 μ M de Baclofeno (1% de resposta máxima, como uma comparação, tampão é 0% de resposta máxima). Em vez disso, quando

compostos são adicionados juntos com um agonista de receptores GABA_B como Baclofeno, o efeito medido é significativamente potencializado comparado ao efeito do agonista sozinho na mesma concentração. Cada gráfico em barra é a média e S.E.M. de pontos de dados em duplicata e é representativo de pelo menos dois experimentos independentes.

A Tabela 8 mostra compostos representativos da presente invenção que foram agrupados em quatro classes de acordo com sua capacidade (EC₅₀) de potencializar uma EC₅₀ de agonista de receptor GABA_B tal como Baclofeno. Classe A: EC₅₀ < 100 nM; Classe B: 100 nM < EC₅₀ < 500 nM; Classe C: 500 nM < EC₅₀ < 1000 nM; Classe D: EC₅₀ > 1000 nM.

Tabela 8: Resumo de dados de atividade

Composto N°	EC ₅₀
4,02	B
4,05	A
4,13	D
4,43	D
4,52	D
4,118	A
4,135	B
4,160	D
4,185	B
4,191	C

4,192	B
4,197	A
4,198	B
4,204	A
4,205	B
4,207	A
4,209	A
4,211	A
4,219	D
4,231	A
4,232	A
4,233	A
4,234	A
4,236	A
4,237	D
4,239	C
4,241	A

4,242	A
4,244	A
4,247	A
4,248	A
4,251	A
4,253	A
4,254	D
4,255	A
4,260	A
4,262	B
4,266	A
4,268	A
4,270	B

Desse modo, os moduladores alostéricos positivos fornecidos na presente invenção são esperados aumentar a eficácia de agonistas de receptor GABA ou GABA_B em receptores GABA_B, e portanto, estes moduladores alostéricos positivos são esperados ser úteis para tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados a disfunção de GABA descritos ser tratados aqui e outros que podem ser tratados por tais moduladores alostéricos positivos.

EXEMPLO B

Teste de Soterramento de Mármore, modelo de ansiedade em camundongos

Modelos de ansiedade em roedores são usados como testes padrão para demonstrar propriedades tipo ansiolíticas de novos compostos.

Camundongos exibem uma tendência a soterrar novos objetos inofensivos quando encontrados em uma gaiola de teste. Comportamento de soterramento de mármore em camundongos é reduzido por compostos que são ansiolíticos eficazes em seres humanos. Desse modo, soterramento de mármore em camundongos foi usado como um modelo para a predição de efeitos tipo ansiolíticos de compostos (Millan, M. J. e outro. *Neuropharmacology* 2002, 42, 677-684).

Objetos: Os presentes estudos foram realizados de acordo com a política de cuidado e uso de animal de Addex Pharmaceuticals e as diretrizes de EEC sobre a proteção de animais usados para propósitos experimentais e outros científicos (86/609/EEC e revisões subsequentes). Camundongos C57BL6/j machos (20-30 g), foram alojados em grupo em uma facilidade controlada por temperatura e umidade em um ciclo de claro / escuro de 12 horas durante pelo menos 5 dias antes do uso. Camundongos tiveram acesso ao alimento e água *ad libitum* exceto durante experimentos de soterramento de mármore.

Avaliação de soterramento de mármore: O efeito de compostos sobre o comportamento de soterramento de mármore em camundongos foi testado. No dia do teste, os animais foram marcados sobre seus rabos e pesados em uma sala de preparação separada, 1 hora antes da administração de fármaco. O composto ou veículo teste foi administrado p.o. 60 minutos antes da sessão teste. Comportamento de soterramento de mármore foi testado em uma sala experimental separada. Para o teste, os camundongos foram colocados individualmente em gaiolas plásticas claras (16 x 22 x 14 cm) com 5 cm de serragem e 10 mármorees uniformemente espaçados contra as paredes da gaiola. Os camundongos foram deixados não incomodados nas gaiolas durante 30 minutos. Após remoção dos camundongos das gaiolas de teste, o número de mármorees soterrados foi contado. Um mármore foi considerado soterrado se foi 2/3 ou mais coberto.

Administração de composto: Compostos de teste foram dissolvidos em uma solução de CMC a 1%. Compostos de teste foram administrados 60 minutos antes do teste por gavagem oral (p.o.) em um volume de 10

mL/kg. Em cada ensaio, um veículo e grupos de controle positivo de referência foram testados.

5 Análises estatísticas: Análises estatísticas foram realizadas usando *software* estatístico GraphPad PRISM versão 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA). Os dados foram analisados usando um teste Kruskal-Wallis não paramétrico seguido por um teste de múltiplas comparações de Dunn. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$ quando comparado ao grupo veículo.

10 Efeito de compostos no teste de soterramento de mármore em camundongos: Nas doses de cerca de 3 a 30 mg/kg, compostos selecionados da invenção significativamente atenuam o comportamento de soterramento de mármore em camundongos.

EXEMPLO C

15 Teste do ato de beber em conflito de Vogel, modelo de ansiedade em ratos
Modelos de ansiedade em roedores são usados como testes padrão para demonstrar propriedades tipo ansiolíticas de novos compostos. O modelo de ato de beber em conflito de Vogel envolve o conflito entre sedes e recebimento de choques suaves para beber água (ato de beber punido). Ratos privados de água são colocados em uma câmara e eles recebem
20 choques elétricos suaves a cada vez que eles bebem. Os choques suprimem o ato de beber e ansiolíticos revertem esta supressão do ato de beber induzida por choque. O modelo de ato de beber em conflito de Vogel foi primeiro proposto como um modelo de avaliação para ansiolíticos (Vogel, J. R. e outro, *Psychopharmacologia* 1971, 21 : 1-7) e é amplamente aceito como
25 um modelo forte para testar as propriedades tipo ansiolíticas de compostos (Millan, MJ. e Brocco M., *Eur. J. Pharm.* 2003, 463:67-96).

30 Objetos: Os presentes estudos foram realizados de acordo com a política de cuidado e uso de animal de Addex Pharmaceuticals e as diretrizes de EEC sobre a proteção de animais usados para propósitos experimentais e outros científicos (86/609/EEC e revisões subsequentes). Ratos Sprague-Dawley machos (320 - 420 g) foram alojados em uma facilidade controlada por temperatura e umidade em um ciclo de claro / escuro de 12 horas

durante pelo menos 5 dias antes do uso. Os ratos tiveram acesso ao alimento *ad libitum* exceto durante experimentos de modelo de ato de beber em conflito de Vogel. Os ratos tiveram acesso à água *ad libitum* até 48 horas antes da sessão teste.

5 Avaliação de ato de beber em conflito de Vogel: O efeito de compostos sobre o ato de beber no modelo de ato de beber em conflito de Vogel em ratos foi testado. Câmaras de teste são alojadas em caixas atenuantes de som e cada câmara contém um bico de beber de aço inoxidável e um assoalho de grade de aço (MedAssociates, Georgia, Vermont, USA).
10 Quarenta e oito horas antes da sessão teste, os ratos foram habituados às câmaras de teste durante 10 minutos. Água foi removida dos ratos imediatamente após a sessão de habituação. Vinte e quatro horas antes da sessão teste, os ratos foram novamente colocados nas câmaras de teste e deixados beber durante 4 minutos. Os ratos foram em seguida deixados em 1 hora de
15 acesso à água e em seguida a água foi removida. No dia de teste, os ratos foram trazidos para a sala de teste pelo menos 30 minutos antes da sessão teste. Os ratos foram colocados individualmente na câmara de teste durante uma sessão de 5 minutos. Os ratos receberam uma choque a cada 20^ª lambida no bico de beber. O número de atos de beber punidos foi contado automaticamente pela interface de computador. O número de atos de beber
20 punidos foi comparado entre grupos de tratamento. Um aumento no número de atos de beber punidos em ratos tratados com um composto é interpretado como um efeito tipo ansiolítico.

 Administração de composto: Compostos de teste foram suspensos em CMC a 1%. Compostos de teste foram administrados por gavagem
25 oral (p.o.) em um volume de 3 ml/kg 1 ou 2 horas antes do teste. Em cada ensaio, um veículo e grupos de controle positivo de referência foram testados.

 Análises estatísticas: Análises estatísticas foram realizadas usando *software* estatístico GraphPad PRISM versão 4.01 (GraphPad, San
30 Diego, CA, USA). Os dados foram analisados usando análise unidirecional de variância (ANOVA) seguida por comparações múltiplas de Bonferroni. O

nível de significância foi fixado em $p < 0,05$ quando comparado ao grupo veículo.

Efeito de compostos sobre o teste de conflito de Vogel em ratos:
Nas doses de cerca de 0,3 a 3 mg/kg, compostos selecionados da invenção
5 aumentam o número de lambidas punidas no teste de conflito de Vogel em ratos.

EXEMPLO D

Teste de labirinto positivo elevado, modelo de ansiedade em camundongos ou ratos

10 Modelos de ansiedade em roedores são usados como testes padrão para demonstrar propriedades tipo ansiolíticas de novos compostos. O labirinto positivo elevado é um modelo de ansiedade animal, que foi validado comportamentalmente, fisiologicamente, e farmacologicamente (Pellow e outro, J. Newosci. Methods 1985, 14: 149-167). Seguindo a colocação no
15 labirinto, animais não tratados (camundongos ou ratos) tendem a evitar os ramos abertos e gastam mais de seu tempo nos ramos fechados. Fármacos ansiolíticos tais como benzodiazepinas aumentam a exploração de ramo aberto. Ansiedade no labirinto positivo elevado é medida examinando-se o tempo gasto nos ramos abertos bem como entradas de ramo aberto. Além
20 disso, entradas de ramo aberto são medidas e usadas como um escore de atividade geral.

Objetos: Os presentes estudos foram realizados de acordo com a política de cuidado e uso de animal de Addex Pharmaceuticals e as diretrizes de EEC sobre a proteção de animais usados para propósitos experimen-
25 tais e outros científicos (86/609/EEC e revisões subsequentes). Ratos Sprague-Dawley machos (200 - 300 g) ou camundongos C57/B16J machos (20-30g) foram alojados em uma facilidade controlada por temperatura e umidade em um ciclo de claro / escuro de 12 horas durante pelo menos 5 dias antes do uso. Animais tiveram acesso ao alimento *ad libitum* exceto durante
30 experimentos de labirinto positivo elevado.

Avaliação do teste de labirinto positivo elevado: O labirinto positivo elevado consiste em quatro ramos plásticos conectados por um quadra-

do central, os ramos são todos horizontais e em ângulo de 90° um do outro tomando a forma de um sinal positivo. O labirinto é aumentado para uma altura de 50 cm do solo. Dois dos ramos opostos têm paredes plásticas altas enquanto os outros dois ramos opostos não têm. Estes ramos são portanto referidos como os ramos fechados e abertos, respectivamente. O quadrado central não é fechado e o animal é inicialmente colocado nesta área encerrando um ramo fechado.

Os animais tiveram livre acesso a todos os 4 ramos durante um período de 5 minutos. Durante este tempo, o número de entradas em, e o tempo gasto em cada tipo de ramo foram registrados.

Os resultados foram apresentados como:

- Porcentagem de número total de entradas em ramos abertos.
- Porcentagem de tempo gasto nos ramos abertos.
- Número total de entradas em todos os ramos.

No dia do teste, os animais foram marcados sobre seus rabos e pesados em uma sala de preparação separada antes da administração de fármaco. O composto ou veículo teste foi administrado p.o. 60 minutos antes da sessão teste.

Administração de composto: Compostos de teste foram dissolvidos em uma solução de CMC a 1%. Compostos de teste foram administrados 60 minutos antes do teste por gavagem oral (p.o.) em um volume de 10 mL/kg. Em cada ensaio, um veículo e grupos de controle positivo de referência foram testados.

Análises estatísticas: Análises estatísticas foram realizadas usando *software* estatístico GraphPad PRISM versão 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA). Os dados foram analisados usando análise unidirecional de variância (ANOVA) seguida por teste de múltiplas comparações de Bonferroni. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$ quando comparado ao grupo veículo.

Efeito de compostos no teste de labirinto positivo elevado: Nas doses de cerca de 0,3 a 3 mg/kg, compostos selecionados da invenção au-

mentam tanto o número de entradas quanto o tempo gasto nos ramos abertos.

Desse modo, os moduladores alostéricos positivos fornecidos na presente invenção são esperados aumentar a eficácia de agonistas de GABA ou mGABA_B em receptor GABA_B. Portanto, estes moduladores alostéricos positivos são esperados ser úteis para tratar, ou prevenir, melhorar, controlar ou reduzir o risco de vários distúrbios do sistema nervoso central bem como outros distúrbios associados com disfunção de GABA_B em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção dos quais é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de GABA_B.

Em particular, os distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de receptor GABA_B, incluem uma ou mais das seguintes condições ou doenças: ansiedade, depressão, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios cognitivos, espasticidade e rigidez musculoesquelética, dano de medula espinhal, esclerose múltipla, dor neuropática e desejo associado com cocaína e nicotina, esclerose lateral amiotrófica, paralisia cerebral, distúrbios de estresse pós-traumático ou distúrbios gastrointestinais, paralisia cerebral, psicose, distúrbio de pânico.

Presentemente, a quarta edição do Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) da American Psychiatric Association fornece uma ferramenta diagnóstica para a identificação dos distúrbios descritos aqui. A pessoa versada na técnica reconhecerá que nomenclaturas alternativas, nosologias, e sistemas de classificação para distúrbios neurológicos e psiquiátricos descritos aqui existem, e que estes evoluem com o progresso médico e científico.

Onde a invenção é referida relatar o uso de um composto ou composição de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para por exemplo o tratamento de um mamífero, é entendido que tal uso deve ser interpretado em certas jurisdições como um método de por exemplo tratamento de um mamífero, compreendendo administrar a um mamífero

em necessidade de um tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto ou composição de acordo com a invenção.

Porque tais moduladores alostéricos positivos de receptores GABA_B, incluindo compostos de Fórmula I, realçam a resposta de receptores GABA_B a GABA, é uma vantagem que os presentes métodos utilizam GABA endógeno.

Porque moduladores alostéricos positivos de receptores GABA_B, incluindo compostos de Fórmula I, realçam a resposta de receptores GABA_B a agonistas, é entendido que a presente invenção estende-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de GABA por administração de uma quantidade eficaz de um modulador alostérico positivo de receptores GABA_B, incluindo compostos de Fórmula I, em combinação com um agonista de GABA_B.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros fármacos no tratamento, prevenção, controle, melhora, ou redução de risco de doenças ou condições para as quais compostos de Fórmula (I) ou os outros fármacos podem ter utilidade, onde a combinação dos fármacos juntos é mais segura ou mais eficaz do que cada fármaco sozinho.

20 EXEMPLOS DE FORMULAÇÃO

Exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são como segue:

1) Comprimidos

Composto 4.02	5 a 50 mg
25 Fosfato de di-cálcio	20 mg
Lactose	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Amido de batata	ad 200 mg

30 Neste exemplo, o composto **4.02** pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer um dos exemplos descritos.

2) Suspensão

Uma suspensão aquosa é preparada para administração oral de modo que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um do exemplo descrito, 50 mg de carboximetil celulose de sódio, 1 mg de benzoato de sódio, 500 mg de sorbitol e água ad 1 ml.

5 3) Injetável

Uma composição parenteral é preparada agitando-se 1,5% por peso de ingrediente ativo da invenção em 10% por volume de propileno glicol e água.

4) Unguento

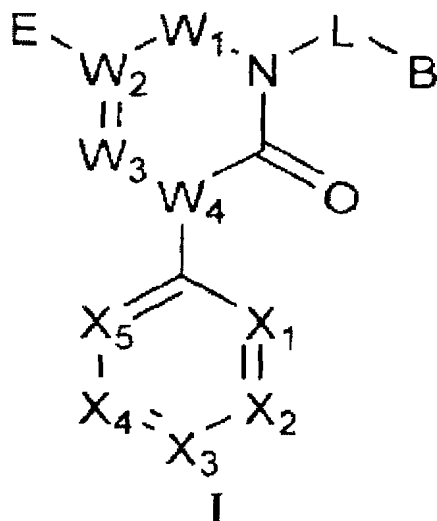
10	Composto 4.02	5 a 1000 mg
	Álcool estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
	Petróleo branco	15 g
	Água	ad 100 g

15 Neste exemplo, o composto **4.02** pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer um dos exemplos descritos.

Variações razoáveis não devem ser consideradas como uma saída do escopo da invenção. Será óbvio que a invenção desse modo descrita pode ser variada de muitas maneiras por aqueles versados na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos,

5 em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

Y é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR⁴)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR¹C(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arilalquilarila, alquilheteroarila, heterocicloalquila; em que opcionalmente dois

substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1-5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é selecionado de -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;

R², R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes; em que opcionalmente substituintes de R², R³, R⁴ são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;

X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -CR⁶=, -N=;

R⁶ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR⁷, -(C₀-C₆)alquilNR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilSR⁸, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR⁷, -(C₁-C₆)alquilC(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=NR⁸)R⁹, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR⁷)R⁹, heteroarila, heteroarilal-

quila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

10 R⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R¹¹; R¹¹ é selecionado de -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

15 R⁸, R⁹ e R¹⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹², -(C₀-C₆)alquilNR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹⁵)NR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilSR¹², -(C₀-C₆)alquilNR¹³C(=O)R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilNR¹³C(=O)₂R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilNR¹³S(=O)₂R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁵C(=O)NR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R¹³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilC(=NR¹³)R¹⁴, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹³)R¹⁴; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para

formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹² em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, -C(=O)R¹⁶;

R¹⁶ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -CF= serão excluídos da invenção;

Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

- 4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 5 4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;
- 10 W_1 e W_3 são cada qual independentemente selecionado de -N= ou -C(=O);
 W_2 e W_4 são cada qual independentemente selecionado de -C= ou -N-;
 L é independentemente selecionado de uma -((C₁-C₅)alquil-Q_m)- substituída por 1-6 T;
 m é 0 ou 1;
- 15 T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹⁷, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR²⁰)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilSR¹⁸, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸C(=O)R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, -
- 20 (C₀-C₆)alquilNR¹⁸S(=O)₂R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilNR²⁰C(=O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R¹⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R¹⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R¹⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹⁷, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=NR¹⁸)R¹⁹, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹⁷)R¹⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para
- 25 formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila))
- 30 ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

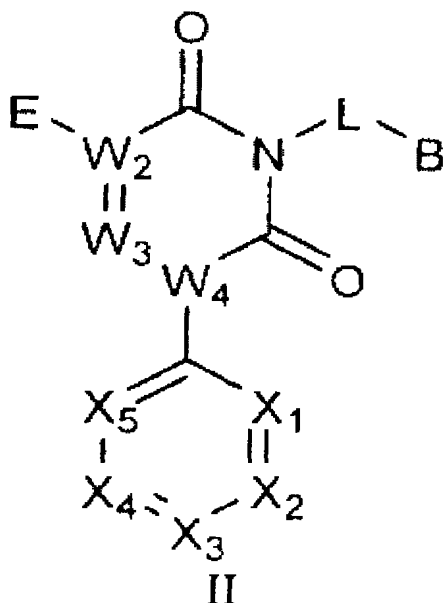
R^{17} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})$ arilalquila. $-C(=O)R^{21}$; R^{21} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

R^{18} , R^{19} e R^{20} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio. $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

Q é $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{22}-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(O)-$, $-NR^{22}C(O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(O)_2-$; R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a Fórmula II



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tal composto,

em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

Y é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída - (C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR⁴)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR⁴C(O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(O)R², -(C₀-C₆)alquilS(O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(O)R², -(C₀-C₆)alquilC(O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos

halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;

R², R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes

intes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila; -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes; em que opcionalmente substituintes de R², R³, R⁴ são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;

X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -CR⁶=, -N=;

R⁶ é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR⁷, -(C₀-C₆)alquilNR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilSR⁸, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR⁷, -(C₁-C₆)alquilC(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=NR⁸)R⁹, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR⁷)R⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila) independentes;

R⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R¹¹; R¹¹ é selecionado de -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)alquilOR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{15})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^{13})R^{14}$, ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^{13})R^{14}$; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-C_3)$ alquilarila, $-O(C_1-C_3)$ alquilheteroarila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;

R^{12} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-C(=O)R^{16}$;

R^{16} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-C_{10})arila$;

R^{13} , R^{14} e R^{15} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroari-

- la, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -CF= serão excluídos da invenção;

Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

- 10 4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
15 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
20 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
25 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;

W₃ é selecionado de -N= ou -C(=O);

W₂ e W₄ são cada qual independentemente selecionado de -C= ou -N=;

- 30 L é independentemente selecionado de uma -((C₁-C₅)alquil-Q_m)- substituída por 1-6 T;
m é 0 ou 1;

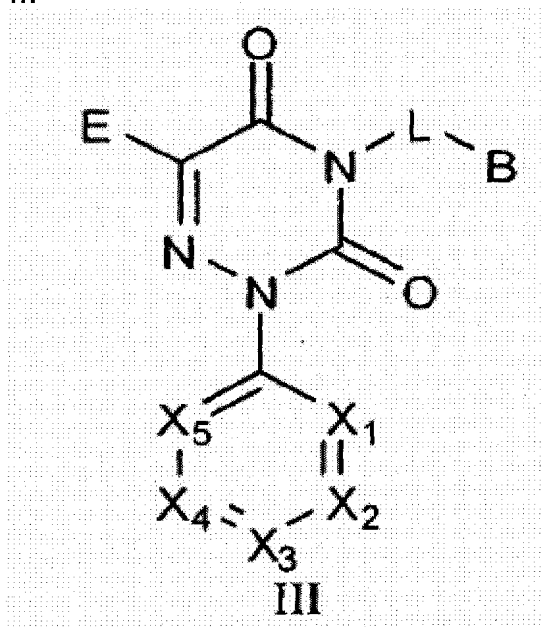
- T é 1 a 6 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinila, halo- $-(\text{d}-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilO¹⁷, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquil-C(=NR²⁰)NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilSR¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸C(=O)R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR¹⁸S(=O)₂R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilNR²⁰C(=O)NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilS(=O)R¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilS(=O)₂R¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilS(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=O)R¹⁸, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=O)OR¹⁷, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=O)NR¹⁸R¹⁹, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=NR¹⁸)R¹⁹, ou $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilC(=NOR¹⁷)R¹⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois substituintes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{aril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilarila, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilheteroarila, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilarila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{alquilheteroarila})$ independentes;
- R¹⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ arilalquila, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$; R²¹ é selecionado de hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquila, e $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arila;
- R¹⁸, R¹⁹ e R²⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenila, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinila, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes de halogênio, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilalquila, $-\text{O}(\text{arila})$, $-\text{O}(\text{aril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{O}(\text{heteroarila})$, $-\text{O}(\text{heteroaril})-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ alquila, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquila})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cicloalquila})$ ou $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{alquil})(\text{arila})$ independentes;
- Q é $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}-$, $-\text{NR}^{22}-$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, ou $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, tendo a Fórmula

III



- 5 e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos, em que:

B é selecionado de C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C_5-C_{10} cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

Y é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)$ alquilOR¹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR²R³, $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=NR⁴)NR²R³, $-(C_0-C_6)$ alquilSR², $-(C_0-C_6)$ alquilNR²C(=O)R³, $-(C_0-C_6)$ alquilNR²C(=O)₂R³, $-(C_0-C_6)$ alquilNR²S(=O)₂R³, $-(C_0-C_6)$ alquilNR⁴C(=O)NR²R³, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)R², $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂R², $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂NR²R³, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)R², -

$(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^1$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^2R^3$, $-(C_0-C_6)alquilC(=NR^2)R^3$,
 ou $-(C_0-C_6)alquilC(=NOR^1)R^3$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril
 alquilarila, alquilheteroarila; em que opcionalmente dois independentes são
 combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterociclo-
 5 alquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente tam-
 bém substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, $-(d-C_6)alquila$, $-O(C_0-$
 $C_6)alquila$, $-O(C_3-C_7)cicloalquila$, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)alquila$, $-$
 $O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)alquila$, $-O(C_1-C_3)alquilarila$, $-O(C_1-$
 $C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila))$
 10 ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila))$ independentes;

R^1 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-$
 $C_6)alquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_3-C_7)cicloalquila$, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-$
 $C(=O)R^5$; R^5 é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)alquila$, e $-(C_6-C_{10})arila$;

15 R^2 , R^3 e R^4 cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-$
 $C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, $-(C_1-$
 $C_6)alquilhalo$, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou
 arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 indepen-
 dentes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)alquila$, $-O(C_0-C_6)alquila$, $-O(C_3-$
 20 $C_7)cicloalquilalquila$, $-O(arila)$, $-O(heteroarila)$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-$
 $C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes; em
 que opcionalmente independentes de R^2 , R^3 , R^4 são combinados aos áto-
 mos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;

25 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 são cada qual independentemente selecionado
 do grupo consistindo em $-CR^6=$, $-N=$;

R^6 é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do
 grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, uma
 opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_3-C_6)cicloalquila$, $-(C_2-$
 $C_6)alquenila$, $-(C_2-C_6)alquinila$, halo- $-(C_1-C_6)alquila$, $-(C_0-C_6)alquilOR^7$, $-(C_0-$
 30 $C_6)alquilNR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{10})NR^8R^9$, $-(C_0-C_6)alquilSR^8$, $-(C_0-$
 $C_6)alquilNR^8C(=O)R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^8C(=O)_2R^9$, $-(C_0-$
 $C_6)alquilNR^8S(=O)_2R^9$, $-(C_0-C_6)alquilNR^1$ $^0C(=O)NR^8R^9$, $-(C_0-$

C_6)alquilS(=O)R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)OR⁷, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)NR⁸R⁹, $-(C_1-C_6)$ alquilC(=O)NR⁸R⁹, ou $-(C_0-C_6)$ alquilC(=NOR⁷)R⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que op-
 5 cionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halo-
 gênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$,
 $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-$
 10 $C_3)$ alquilarila, $-O(C_1-C_3)$ alquilheteroarila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-$
 $C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$
 independentes;

R^7 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-$
 $C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7
 15 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-$
 $C(=O)R^{11}$; R^{11} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-$
 $C_{10})arila$;

R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-$
 $C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-$
 20 $C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou
 arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 indepen-
 dentes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-$
 $C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-$
 $O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-$
 25 $C_7)$ cicloalquila) ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-$
 OCF_3 , $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-$
 $C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)alquilOR^{12}$, $-(C_0-$
 $C_6)alquilNR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquil-C(=NR^{15})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-$
 30 $C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-$
 $C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-$
 $C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-$

(C₀-C₆)alquilC(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR¹³R¹⁴,
 -(C₀-C₆)alquilC(=NR¹³)R¹⁴, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹³)R¹⁴; em que opcio-
 nalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários
 para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em
 5 que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halo-
 gênio, -CN, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila,
 -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -
 O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -
 N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-
 10 C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹² em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-
 C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, -C(=O)R¹⁶;

R¹⁶ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-
 C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

15 R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-
 C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-
 C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroari-
 la, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente
 substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -
 20 O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -
 O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-
 C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -
 CF= serão excluídos da invenção;

25 Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos
 da invenção:

4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-
 triazina-6-carbonitrila,

30 4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-
 carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-
 6-carbonitrila,

- 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 5 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
 10 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;
 L é independentemente selecionado de uma $-(C_1-C_5)\text{alquil}-Q_m$ - substituída por 1-6 T;
 m é 0 ou 1;
 15 T é 1 a 6 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_3-C_6)\text{cicloalquila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquenila}$, $-(C_2-C_6)\text{alquinila}$, halo- $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilOR}^{17}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquil}-C(=NR^{2(5)})NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilSR}^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}C(=O)R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}C(=O)_2R^{19}$,
 20 $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{18}S(=O)_2R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilNR}^{20}C(=O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilS}(=O)R^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilS}(=O)_2R^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilS}(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=O)R^{18}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=O)OR^{17}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=NR^{18})R^{19}$, ou $-(C_0-C_6)\text{alquilC}(=NOR^{17})R^{19}$, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_0-C_6)\text{alquila}$, $-O(C_3-C_7)\text{cicloalquila}$, $-O(\text{arila})$, $-O(\text{aril})$, $-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(\text{heteroarila})$, $-O(\text{heteroaril})-(C_0-C_3)\text{alquila}$, $-O(C_1-C_3)\text{alquilarila}$, $-O(C_1-C_3)\text{alquilheteroarila}$, $-N((C_0-C_6)\text{alquil})((C_0-C_3)\text{alquilarila})$
 25 ou $-N((C_0-C_6)\text{alquil})(C_0-C_3)\text{alquilheteroarila})$ independentes;
 30

R^{17} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})$ arilalquila, $-C(=O)R^{21}$; R^{21} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

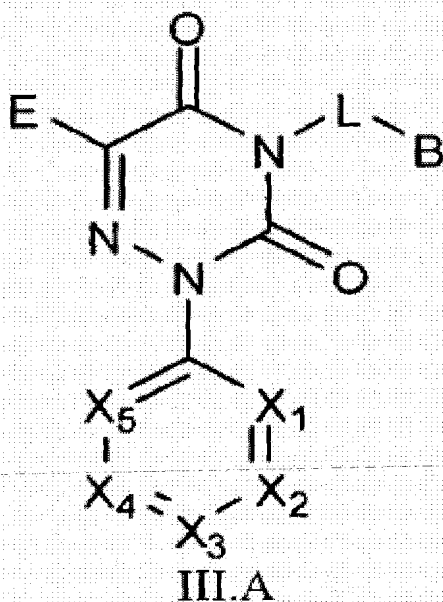
R^{18} , R^{19} e R^{20} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

Q é $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(=O)-$, $-NR^{22}CC(=O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, ou $-S(=O)_2-$; R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, e $-(C_6-C_{10})$ arila;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 tendo a Fórmula

III.A



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos, em que:

- B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;
- Y é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR⁴)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR⁴C(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arilalquilarila, alquilheteroarila; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

- R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;

R², R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-

- * C_6)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila; $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(heteroarila)$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes; em que opcionalmente independentes de R^2 , R^3 , R^4 são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em $-CR^6=$, $-N=$;

- 10 R^6 é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)$ alquilOR⁷, $-(C_0-C_6)$ alquilNR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilSR⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilNR⁸C(=O)R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)R⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)OR⁷, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)NR⁸R⁹, $-(C_1-C_6)$ alquilC(=O)NR⁸R⁹, ou $-(C_0-C_6)$ alquilC(=NOR⁷)R⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-$
- 25 (C_0-C_3) alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-C_3)$ alquilarila, $-O(C_1-C_3)$ alquilheteroarila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;

- R^7 em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})$ arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})$ arilalquila, -

$C(=O)R^{11}$, R^{11} é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-C_{10})$ arila;

R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;

E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, halo- $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_0-C_6)alquilOR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilSR^{12}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}C(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilNR^{15}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilS(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)R^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)OR^{13}$, $-(C_0-C_6)alquilC(=O)NR^{13}R^{14}$; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, $-CN$, uma opcionalmente substituída $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-C_3)$ alquilarila, $-O(C_1-C_3)alquilheteroarila$, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;

R^{12} em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-C(=O)R^{16}$;

R^{16} é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila e $-(C_6-C_{10})$ arila;

R^{13} , R^{14} e R^{15} cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroari-

- la, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -CF= serão excluídos da invenção;

Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

- 10 4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
15 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
20 4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,
25 4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;

L é independentemente selecionado de uma -(C₁-C₅)alquil-Q_m- substituída por 1-6 T;

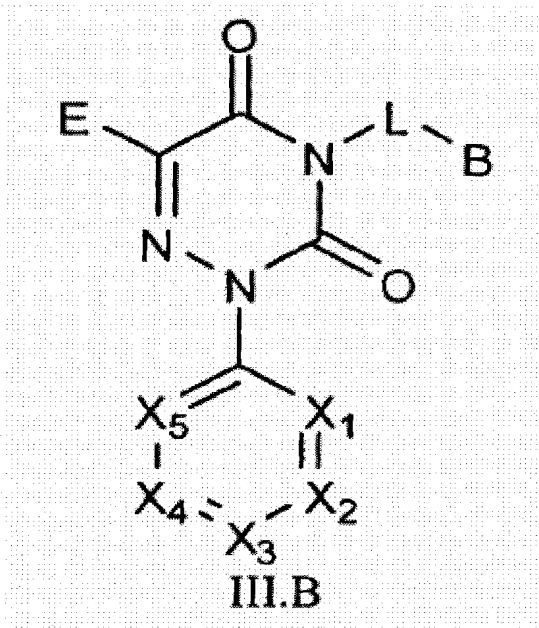
m é 0 ou 1;

- 30 T é 1 a 6 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-

- C_6)alquilOR¹⁷, $-(C_0-C_6)$ alquilNR¹⁸R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=NR²⁰)NR¹⁸R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilSR¹⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilNR¹⁸C(=O)R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR¹⁸S(=O)₂R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilNR²⁰C(=O)NR¹⁸R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)R¹⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂R¹⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilS(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)R¹⁸, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)OR¹⁷, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=O)NR¹⁸R¹⁹, $-(C_0-C_6)$ alquilC(=NR¹⁸)R¹⁹, ou $-(C_0-C_6)$ alquilC(=NOR¹⁷)R¹⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, alquilarila, alquilheteroarila, arila; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que
- 10 cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(C_1-C_3)$ alquilarila, $-O(C_1-C_3)$ alquilheteroarila, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilarila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)((C_0-C_3)alquilheteroarila)$ independentes;
- 15 R¹⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, $-(C_6-C_{10})arila$, heteroarila de 5 ou 6 membros, $-(C_7-C_{10})arilalquila$, $-C(=O)R^{21}$; R²¹ é selecionado de hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_7)$ cicloalquila, e $-(C_6-C_{10})arila$;
- 20 R¹⁸, R¹⁹ e R²⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-(C_2-C_6)$ alquenila, $-(C_2-C_6)$ alquinila, $-(C_1-C_6)$ alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquil alquilarila, alquilheteroarila, arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, -CN, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-O(C_0-C_6)$ alquila, $-O(C_3-C_7)$ cicloalquilalquila, $-O(arila)$, $-O(aril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-O(heteroarila)$, $-O(heteroaril)-(C_0-C_3)$ alquila, $-N((C_0-C_6)alquila)_2$, $-N((C_0-C_6)alquil)((C_3-C_7)cicloalquila)$ ou $-N((C_0-C_6)alquil)(arila)$ independentes;
- 25 Q é $-C(=O)-$, $-C(O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $NR^{22}C(O)-$, $NR^{22}C(O)_2-$, $NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(O)_2-$; R²² é selecionado de $-(C_1-C_6)$ alquila, e $-(C_6-C_{10})arila$;
- 30 Qualquer N pode ser um N-óxido.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4 tendo a Fórmula

III.B



e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos,

5 em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, C₅-C₁₀ cicloalquenila opcionalmente substituída por um a 7 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

10

Y é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=NR⁴)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR², -(C₀-C₆)alquilNR²C(O)R³, -(C₀-C₆)alquilNR²C(O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR²S(O)₂R³, -(C₀-C₆)alquilNR⁴C(O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilS(O)R², -(C₀-C₆)alquilS(O)₂R², -(C₀-C₆)alquilS(O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R², -(C₀-C₆)alquilC(O)OR¹, -(C₀-C₆)alquilC(O)NR²R³, -(C₀-C₆)alquilC(=NR²)R³, ou -(C₀-C₆)alquilC(=NOR¹)R³,

15

20 heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, aril alquilarila, alquilheteroarila; em

que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R⁵; R⁵ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, e -(C₆-C₁₀)arila;

R², R³ e R⁴ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(heteroarila), -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes; em que opcionalmente independentes de R², R³, R⁴ são combinados aos átomos intermediários para formar uma heterocicloalquila bicíclica;

X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -CR⁶=, -N=;

R⁶ é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR⁷, -(C₀-C₆)alquilNR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilSR⁸, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR⁷, -(C₁-C₆)alquilC(=O)NR⁸R⁹, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila, arila, uma

heterocicloalquila de 3 a 6 membros; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil)((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R⁷ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, -(C₆-C₁₀)arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, -(C₇-C₁₀)arilalquila, -C(=O)R¹¹; R¹¹ é selecionado de -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

R⁸, R⁹ e R¹⁰ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, arilalquila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil)((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

E é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹², -(C₀-C₆)alquilNR¹³R¹⁴, -(C₀-C₆)alquilS(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR¹³, -(C₀-C₆)alquilC(=O)NR¹³R¹⁴; em que opcionalmente dois independentes são combinados aos átomos intermediários para formar um anel de heterocicloalquila, arila ou heteroarila bicíclico; em que cada anel é opcionalmente também substituído por 1 a 5 grupos halogênio, -CN, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -O(C₁-C₃)alquilarila, -O(C₁-

C₃)alquilheteroarila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil))((C₀-C₃)alquilarila)) ou -N((C₀-C₆)alquil))((C₀-C₃)alquilheteroarila)) independentes;

R¹² em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila, -C(=O)R¹⁶;

5 R¹⁶ é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila e -(C₆-C₁₀)arila;

R¹³ e R¹⁴ cada qual independentemente é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₂-C₆)alquinila, -(C₁-C₆)alquilhalo, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, alquilheteroarila, arilalquila, alquilarila ou arila; qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 5 independentes de halogênio, -CN, -(C₁-C₆)alquila; -O(C₀-C₆)alquila, -O(C₃-C₇)cicloalquilalquila, -O(arila), -O(aril)-(C₀-C₃)alquila, -O(heteroarila), -O(heteroaril)-(C₀-C₃)alquila, -N((C₀-C₆)alquila)₂, -N((C₀-C₆)alquil))((C₃-C₇)cicloalquila) ou -N((C₀-C₆)alquil)(arila) independentes;

15 Quando E for -H os compostos para os quais X₃ não é CH= ou -CF= serão excluídos da invenção;

Quando E for -CN os compostos da seguinte lista serão excluídos da invenção:

4-(4-(trifluorometil)benzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-nitrobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

25 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,6-difluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(3-Cianobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-benzil-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-(2,4-diclorobenzil)-3,5-dioxo-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila,

4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila;

- 5 L é independentemente selecionado de uma $-(C_1-C_5)\text{alquil}-Q_m$ - substituída por 1-6 T;

m é 0 ou 1;

T é 1 a 6 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, $-(C_1-C_6)\text{alquila}$;

- 10 Q é $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, $-NR^{22}-$, $-NR^{22}C(=O)-$, $-NR^{22}C(=O)_2-$, $-NR^{22}C(=S)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, ou $-S(=O)_2-$;

R^{22} é selecionado de $-(C_1-C_6)\text{alquila}$, e $-(C_6-C_{10})\text{arila}$;

Qualquer N pode ser um N-óxido.

6. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 5, que pode
15 existir como isômeros óticos, em que o referido composto é a mistura racêmica ou um isômero ótico individual.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 6, em que os referidos compostos são selecionados de:

- 20 N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Clorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(4-benzidril-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-nitrobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-diclorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-Ciano-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrila, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)metanossulfonamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
- 25
- 30

2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cianobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-benzil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzoato de metila, N-(3-(4-(naftalen-1-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-bromobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-benzil-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluor-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-6-metil-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-

- diona, N-(3-(6-metil-4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Ciclopentilpiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-difluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metil-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metil-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-metoxibenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N-metilbenzamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)metanossulfonamida, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 1-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-3-metilureia, N-(3-(4-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)piridin-3-il)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-

- hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)piridin-3-il)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-flúor-2-metoxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona,
- 5 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-metoxietil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(trifluorometóxi)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-2-(2,3-dimetoxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(morfolinometil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-
- 10 metóxi-2-(2-(2-metoxietil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-oxopropil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobenzil)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-2-(2-
- 15 (pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-fluorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(2-(((2-
- 20 metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 2-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila, 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-flúor-2-
- (hidroximetil)fenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,4-
- 25 diclorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-benzil-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(bifenil-3-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-
- il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometóxi)benzil)-4,5-
- 30 di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(bifenil-4-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-

1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-benzil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Ciclopentilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((2,3-diidro-benzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(piridin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,6-difluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-fluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,5-difluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,3-difluor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-

dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((l-metil-1H-indol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2-flúor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(3,4-difluorobenzil)-6-metóxi-2-
5 fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metóxi-4-(3-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-
10 metóxi-2-fenil-4-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 6-metóxi-2-fenil-4-(3-(trifluorometóxi)benzil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,5-difluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Cloro-3-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-2-fenil-
15 1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(2,4-difluor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-flúor-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-benzoilbenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-
20 triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(4-((6-metóxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, N-(3-(4-(furo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(benzo[d]oxazol-6-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-
25 dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 3-((6-metóxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzonitrila, 4-((6-metóxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzonitrila, N-(3-(4-((7-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-
1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-(hidroximetil)benzil)-6-metóxi-2-
30 fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-((6-Cloro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-2-fenil-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-

- ((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(2,4-diclorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-(dietilamino)piridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((5-Clorotiofen-2-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-((5-Clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-((2,3-diidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((4-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-flúor-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((2-etilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cianobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(dimetilamino)-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metilindolin-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((4-flúor-2,3-diidrobenzofuran-7-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((5-isopropilpiridin-2-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,5-diflúor-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-

- 3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(5-(4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-(4-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-(2,4-diflúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, 6-metóxi-4-fenetil-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-3-metoxipropanamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-(4-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorofenetil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(3,4-dimetoxifenetil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-(3-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 6-metóxi-4-(4-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorofenetil)-6-metóxi-2-fenil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metóxi-4-(3-metoxifenetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-benzil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-diflúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4,5-diflúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-

- 4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-fenetil-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((6-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(3-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,4-diflúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-((1-metilindolin-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-((6-flúor-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(dimetilamino)-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-diflúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 6-metóxi-2-fenil-4-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, 2-(2-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cianobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(2-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Ciano-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((6-Cianopiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(benzofuran-5-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorofenetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3-Cloro-4-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-flúor-4-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-

di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,6-difluor-3-
 metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-
 fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorome-
 til)benzil)-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-
 5 metóxi-4-(3-(metoximetil)benzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-
 il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(furo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-6-metóxi-3,5-
 dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(2-
 flúor-5-(metoximetil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
 2(3H-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-
 10 4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-(4-
 nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-
 (4-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
 2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-5-metoxibenzil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-
 15 (3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-
 il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,
 5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-
 ((4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-
 hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((2,3-
 20 diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-
 triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-
 indazol-5-il)metil)-3, 5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-
 il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-4-((2-metil-2H-indazol-5-il)metil)-3,5-dioxo-
 4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((2,3-
 25 diidrobenzofuran-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-
 2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((2,3-diidrobenzofuran-4-il)metil)-6-
 metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida,
 N-(3-(6-metóxi-4-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-
 triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Ciano-3-metoxibenzil)-6-metóxi-
 30 3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metóxi-
 3,5-dioxo-4-fenetil-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(2-
 flúor-5-(4-(4-flúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-

- triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-diclorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3-(dimetilamino)-4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((2,2-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(4-(benzo[d]isoxazol-6-ilmetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-flúor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-difluorofenetil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(4-((5-flúor-6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-difluor-5-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-

- dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(2,4-difluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Clorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-2-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-2-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(3-(dimetilamino)-4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-benzil-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-Clorofenil)acetamida, N-(5-(4-(2-(dimetilamino)-4-fluorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-diclorobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometóxi)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(6-metóxi-4-(3-metoxibenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(4-(3,4-difluor-2-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-Clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-Cloro-5-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-isopropoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-Cloro-5-(6-metóxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-

- hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-hidroxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofuran-6-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-isopropilbenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Cloro-3-(dimetilamino)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-4-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Ciano-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-(3,4-diclorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Cloro-2-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-(4-Cloro-2-flúor-3-metoxibenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-bromo-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-isopropil-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, 2-(4-fluorofenil)-4-(4-isopropil-3-metoxibenzil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Cloro-3-(pirrolidin-1-il)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-diflúor-3-isopropoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-Ciano-2-flúor-3-metoxibenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-Cloro-3-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H-il)-2-

- fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3-(dimetilamino)-4-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-(4-Cloro-3-metoxibenzil)-2-(4-fluorofenil)-6-metóxi-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-flúor-5-(4-(3-flúor-4-(trifluorometil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(5-(4-(4-Cloro-3-(metoximetil)benzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-flúor-3-morfolinobenzil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((6-Cloro-5-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-isopropil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-etil-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-butil-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 2-(6-bromo-4-(4-fluorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrila, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-(2-metoxietóxi)-4-(4-nitrobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(2-metoxietóxi)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(metilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-etóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-bromo-4-(4-metilbenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-isopropóxi-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-bromo-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida,

2-(3-acetamidofenil)-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de metila, 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-Clorobenzil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de isopropila, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-Clorobenzil)-6-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-flúor-5-(4-(4-fluorobenzil)-6-(2-metoxietóxi)-3,5-dioxo-4,5-di-hidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

10 8. composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto como definido nas reivindicações 1 a 7, e um excipiente e/ou veículo farmacêuticamente aceitável.

15 9. Método para tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de um modulador alostérico positivo de GABAB (realçador), compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

20 10. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de ansiedade: Agorafobia, Distúrbio de Ansiedade Generalizado (GAD), Distúrbio Obsessivo-Compulsivo (OCD), Distúrbio de Pânico, Distúrbio de Estresse Pós-traumático (PTSD), Fobia Social, Outras Fobias, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

25 30 11. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios da infância: Distúrbio de Déficit de Atenção/Hiperatividade, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

12. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em Distúrbios de Alimenta-

ção (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa), compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

5 13. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios do humor: Distúrbios Bipolares (I & II), Distúrbio Ciclotímico, Depressão, Distúrbio Distímico, Distúrbio Depressivo Maior, Distúrbio do Humor Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

10 14. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios psicóticos: Esquizofrenia, Distúrbio Delusional, Distúrbio Esquizoafetivo, Distúrbio Esquizofreniforme, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

15 15. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios cognitivos: Delírio, Delírio Persistente Induzido por Substância, Demência, Demência Devido à Doença por HIV, Demência Devido à Doença de Huntington, Demência Devido à Doença de Parkinson, Demência do Tipo Alzheimer, Demência Persistente Induzida por Substância, Comprometimento Cognitivo Brando, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

25 16. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios de personalidade: Distúrbio de Personalidade Obsessivo-Compulsivo, Esquizóide, Distúrbio Esquizotipal, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

30 17. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central selecionados do grupo consistindo em distúrbios relacionados à substância: Abuso de Álcool, Dependência de Álcool, Abstinência de Álcool, Delírio de Abstinência de Álcool, Distúrbio Psicótico Induzido por Álcool, De-

pendência de Anfetamina, Abstinência de Anfetamina, Dependência de Cocaína, Abstinência de Cocaína, Dependência de Nicotina, Abstinência de Nicotina, Dependência de Opióide, Abstinência de Opióide, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

18. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios do sistema nervoso central inflamatórios selecionados de forma de esclerose múltipla tais como esclerose múltipla benigna, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla remitente recorrente, esclerose múltipla progressiva secundária, esclerose múltipla progressiva primária, esclerose múltipla recorrente progressiva, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

19. Método útil para tratar ou prevenir dor inflamatória ou neuropática, dor pós-operatória compreendendo administrar a um paciente mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

20. Método útil para tratar ou prevenir epilepsia e tremor compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

21. Método útil para tratar ou prevenir incontinência urinária de urgência compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

22. Método útil para tratar ou prevenir distúrbios gastrointestinais selecionados do grupo de doença de refluxo gastroesofágico, relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, dispepsia, distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

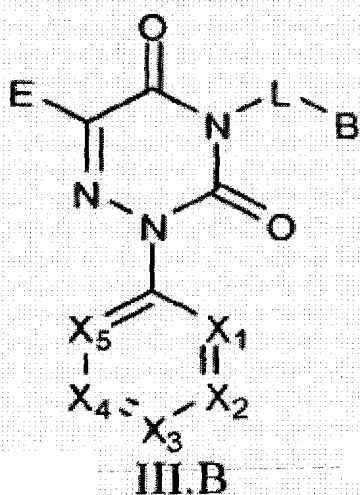
23. Método útil para tratar ou prevenir espasticidade e rigidez musculoesquelética, dano de medula espinhal, paralisia cerebral compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade eficaz de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8.

24. Uso de um composto/composição como definido nas reivindicações 1 a 8, na fabricação de um medicamento para um tratamento ou prevenção como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 23.

25. Uso de composto como definido nas reivindicações 1 a 7, para preparar um traçador para imageamento de receptores GABAB.

26. Uso de um composto/composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em combinação com um agonista de receptor GABA_B para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma condição como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 23, em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de moduladores alostéricos positivos de GABAB.

27. Processo para produção de composto como definido na reivindicação 5, tendo a Fórmula III.B



20 e formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos de tais compostos, em que:

B é selecionado de C₆-C₁₀ arila opcionalmente substituída por um a 5 Y, grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído por um a 8 Y, em que o referido grupo heteroarila compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados de N, O, S;

5 Y é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, halo-(C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹, -(C₀-C₆)alquilNR²R³, -(C₀-C₆)alquilSR²;

10 R¹ em cada ocorrência é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila; R² e R³ cada qual independentemente é -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila;

X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em -CR⁶=, -N=;

15 R⁶ é 1 a 5 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, uma opcionalmente substituída -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₀-C₆)alquilOR⁷, -(C₀-C₆)alquilNR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilSR⁸, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸C(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR⁸S(=O)₂R⁹, -(C₀-C₆)alquilNR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂R⁸, -(C₀-C₆)alquilS(=O)₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquilC(=O)R⁸, -(C₀-C₆)alquilC(=O)OR⁷, -(C₁-C₆)alquilC(=O)NR⁸R⁹;

20

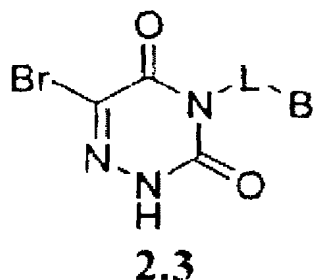
R⁷, R⁸ e R⁹ cada qual independentemente é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₇)cicloalquila;

25 E é selecionado do grupo consistindo em -CN, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₀-C₆)alquilOR¹², -(C₀-C₆)alquilNR¹³R¹⁴;

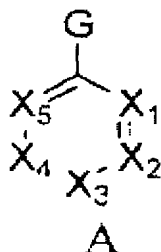
R¹², R¹³ e R¹⁴ cada qual independentemente é selecionado de hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila, -(C₂-C₆)alquenila, -(C₃-C₇)cicloalquila;

L é independentemente selecionado de um -(C₁-C₅)alquil- substituído por 1-6 T;

30 T é 1 a 6 independentes independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, -(C₁-C₆)alquila; que compreende permitir um composto de Fórmula 2.3



reagir com o ácido borônico de heteroarila ou arila ou éster de Fórmula A em uma presença de sistemas de cobre catalíticos e uma base



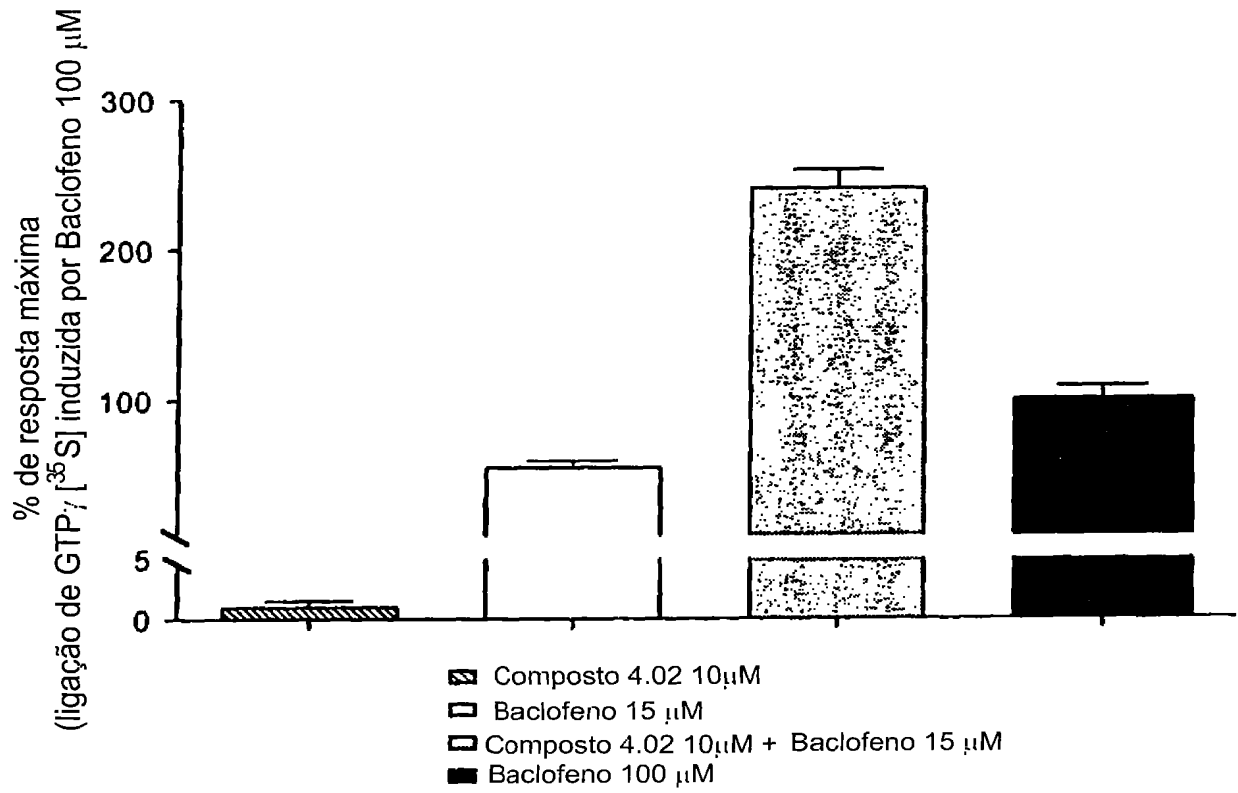
em que:

5 G é um ácido borônico, boronato (por exemplo boronato de dimetila, boronato de pinacol e similares)

E o produto de reação resultante é em seguida submetido a deslocamento nucleofílico do bromo por vários grupos para fornecer o composto de Fórmula III.B.

10 28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para uso como um medicamento para tratamento ou prevenção de qualquer condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulatório de um modulador alostérico positivo de GABAB (realçador).

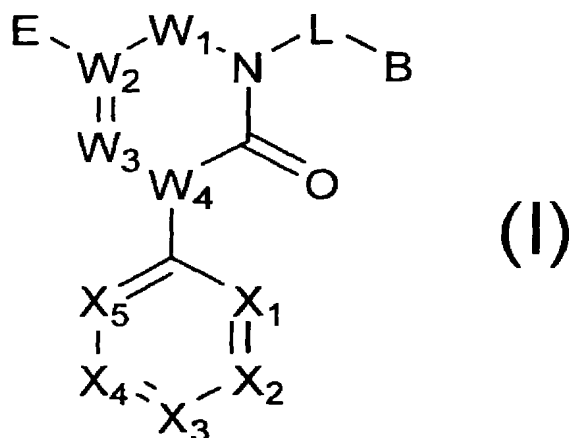
FIG. A



RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE TRIAZINADIONA COMO MODULADORES DE RECEPTOR GABA_B".

A presente invenção fornece novos compostos de Fórmula (I)



5

em que W1, W2, W3, W4, W5, B, X1, X2, X3, X4, X5, E e L são como definidos aqui; compostos da invenção são moduladores alostéricos positivos de receptor de ácido butírico de amino gama subtipo B ('GABAB') (realçadores), que são úteis para fornecer métodos de tratar ou prevenir doenças ou distúrbios, incluindo tratamento de ansiedade, depressão, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios cognitivos, espasticidade e rigidez musculoesquelética, dano de medula espinhal, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, paralisia cerebral, dor neuropática e desejo associado com cocaína e nicotina, distúrbio de pânico, distúrbios de estresse pós-traumáticos, incontinência urinária de urgência, doença de refluxo gastroesofágico, relaxamentos de esfíncter esofágico inferior transitórios, distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável.

10

15