

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 610**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 253/075	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	A61K 31/53	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/10	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 417/06	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2007** **E 07825747 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016** **EP 2104670**

54 Título: **Derivados de triazinodiona novedosos como moduladores del receptor GABA-B**

30 Prioridad:

10.11.2006 GB 0622472

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.06.2016

73 Titular/es:

ADDEX PHARMA S.A (100.0%)
Chemin des Mines, 9
1202 Genève, CH

72 Inventor/es:

RIGUET, ERIC;
CAMPO, BRICE;
GIBELIN, ANTOINE y
MHALLA, KARIM

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 572 610 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazinodiona novedosos como moduladores del receptor GABA-B

5 Compendio de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que son receptores de ácido gamma amino-butírico de subtipo B ("GABA_B"), moduladores alostéricos positivos (potenciadores), que son útiles para tratar o prevenir enfermedades o trastornos, incluyendo el tratamiento de la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez del músculo esquelético, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y la compulsión asociada con la cocaína y la nicotina, trastorno de pánico, trastornos de estrés postraumático, incontinencia urinaria de urgencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, trastornos gastrointestinales funcionales y síndrome del intestino irritable.

15 Antecedentes de la invención

El aminoácido GABA (ácido γ-aminobutírico) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro adulto de mamíferos y regula muchos procesos fisiológicos y psicológicos. El GABA actúa a través de dos clases principales de receptores: receptores GABA_A ionotrópicos (que incluyen GABA_C) y receptores de GABA_B metabotrópicos (Hill y Bowery, Nature 1981, 290, 149-152; Bormann, J., Trends Pharmacol. Sci. 2000,21, 16-19). Los receptores GABA_B están presentes en la mayoría de las regiones del cerebro de los mamíferos en los terminales presinápticos y las neuronas postsinápticas, y están implicados en la puesta a punto de la transmisión sináptica inhibitoria. Debido a su posición estratégica en las redes neuronales para modular la actividad de los diversos sistemas de neurotransmisores, los receptores GABA_B son una diana de elección para los agentes farmacológicos destinados a tratar los trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico (Bettler et al., Physiol Rev. 2004,84, 835-867; Cryan y Kaupmann, Trends Pharmacol Sci. 2005,26, 36-43).

El receptor GABA_B pertenece a la familia de Clase III de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), como son los receptores para el glutamato, Ca²⁺, feromonas y supuestos compuestos de sabor (Pin et al., Pharmacol. Ther. 2003,98, 325-354). Todos los miembros de esta familia comparten la característica de un dominio amino-terminal extracelular grande que contiene un sitio de unión al ligando ortostérico denominado "Venus atrapamoscas" y siete segmentos transmembrana (7TM) helicoidales más un dominio carboxilo-terminal intracelular que están involucrados en la activación del receptor y el acoplamiento a proteína G (Bockaert y Pin, EMBO J. 1999, 18, 1723; Galvez et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 13.362-13.369). Una característica distintiva, sin embargo, del receptor GABA_B es que funciona como un heterodímero de al menos dos subunidades homólogas denominadas GABA_{B1} y GABA_{B2} (Kaupman et al., Nature 1997, 386, 239-246; Gordon et al., J. Biol. Chem. 1999,12, 7607-7610; Margeta-Mitrovic et al., PNAS 2001, 98, 14.649-14.654; Bettler et al., Rev. Physiol 2004,84, 835-867). Los ligandos del receptor GABA_B ortostérico se unen sólo a la región N-terminal del Atrapamoscas de Venus de la subunidad GABA_{B1}, que a su vez activa la subunidad GABA_{B2} asociada del heterodímero. Es esta última subunidad la que es responsable del acoplamiento y la activación de la proteína G (Galvez et al., EMBO J. 2001, 20, 2152-2159; Duthey et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 3236-3241; Pin et al., Biochem. Pharmacol. 2004, 68, 1565-1572). El efecto resultante es una inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa y una formación de AMP cíclico posterior y la modulación de la actividad de los canales de potasio rectificadores internamente y los canales de calcio sensibles al voltaje.

Diversos estudios con ratones modificados para inactivar la expresión de un gen ("knock-out" (KO)) han demostrado el papel del receptor GABA_{B1B2} heterodimérico en varios trastornos del SNC. Los ratones que carecen de la subunidad GABA_{B1} muestran convulsiones espontáneas e hiperalgesia (Schuler et al., Neuron 2001, 31, 47-58). Estas características del comportamiento son paralelas a una pérdida de todas las respuestas de GABA_B bioquímicas y electrofisiológicas en estos ratones KO. En estos estudios, también se observó una clara reducción de la capacidad de evitación pasiva que indicaba procesos de deterioro de la memoria. También se encontró que los ratones con deficiencia de GABA_{B1} eran más ansiosos que sus homólogos de tipo salvaje (Mombereau et al., Neuropsychopharmacology 2004, 29, 1050-1062). Se obtuvieron resultados análogos con ratones KO GABA_{B2}, que presentaban las mismas características de comportamiento que las observadas para los ratones KO GABA_{B1} (Gassman et al., J. Neurosci. 2004,24, 6086-6097). Por otra parte, también se ha demostrado que la hipoactividad del sistema GABA estaba relacionada con la espasticidad, epilepsia, ansiedad, estrés, trastornos del sueño, depresión, adicción, y el dolor (Dalvi y Rodgers, Psychopharmacology 1996, 128, 380-397; para una revisión reciente Ong y Kerr, CNS Drug Dev. 2005,11, 317-334); mientras que por el contrario, una hiperactividad del sistema GABAérgico se asoció con la esquizofrenia (Blum y Mann, Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002, 5, 159-179).

El baclofeno es un agonista potente y selectivo del receptor GABA_B y actualmente es un fármaco clínico utilizado con frecuencia y sólo en el tratamiento de la espasticidad y la rigidez (Montano et al., Neurology 2004, 63, 1357-1363). Por otra parte, todos los agentes farmacológicos eficaces utilizados para tratar el trastorno de pánico

aumentan la transmisión sináptica por GABA y los ansiolíticos y antidepresivos que carecen de actividad de GABA no son eficaces para los trastornos de pánico. Se ha demostrado que el baclofeno es significativamente eficaz en la reducción del número de ataques de pánico y síntomas de ansiedad como se evaluó con la escala de ansiedad de Hamilton, escala de Zung, y subescala de nerviosismo de Katz-R (Breslow et al., *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 353-356). Drake y colaboradores, teorizaron que el baclofeno podría ser un tratamiento eficaz en el tratamiento sintomático de los veteranos con trastorno de estrés postraumático (TEPT) crónico. Sus resultados demostraron que la terapia, bien tolerada, daba como resultado mejoras significativas de los síntomas generales de TEPT y depresión co-mórbida y ansiedad en los pacientes con TEPT crónico debido al combate (Drake et al., *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 1177-1181). Más recientemente, un estudio que analizaba el efecto de baclofeno en la inhibición prepulso (IPP) de la respuesta de sobresalto acústico (RSA), propuso los receptores GABA_B como nuevas supuestas dianas en la terapia farmacológica de los trastornos psicóticos (Bortalo et al., *Psychopharmacology* 2004, 171, 322-330). A pesar de la demostración de que el baclofeno es una herramienta terapéutica potencial para el tratamiento de trastornos tales como la ansiedad y la espasticidad, su uso ha sido limitado debido a su pobre penetración a través de barrera hematoencefálica, su muy corta duración de acción, sus propiedades relajantes musculares, sus efectos secundarios hipotérmicos y sedantes, así como el aumento de la tolerancia de los pacientes (Hefferan y otros, *Neuroscience Letters* 2006, 403, 195-200).

Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúan en los GPCR consiste en identificar moléculas que actúan a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado. Este concepto ha supuesto una mayor importancia en la farmacología de los receptores de la familia III en general. Por ejemplo, se han descrito moduladores alostéricos para receptores sensibles a Ca²⁺ (Nemeth et al., USP 6.031.003), para los receptores de glutamato metabotrópicos (revisado por Mutel, *Expert Opin. Ther. Patents* 12: 1-8, 2002; Ritzen, Mathiesen y Thomsen, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 97: 202-13, 2005), y más recientemente para los receptores GABA_B (Urwyler et al., *Mol. Pharmacol.* 2001, 60, 963-971; documentos 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). Estos ligandos no activan el receptor por sí mismos, pero, por ejemplo en el caso del receptor GABA_B, aumentan la potencia de GABA en presencia de este agonista endógeno (Pin et al., *Mol. Pharmacol.* 2001, 60, 881-884; Urwyler et al., *Neuropharmacol.* 2005, 48, 343-353). Los análisis mutacionales han demostrado de manera inequívoca que la unión de moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_B conocidos no se produce en el sitio ortostérico, pero en cambio en un sitio alostérico dentro de la región de los siete dominios transmembrana de la subunidad GABA_{B2} al menos para CGP7930 (Binet et al., *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 29085-29901).

Como principio terapéutico, se espera que los moduladores alostéricos positivos tengan varias ventajas sobre los compuestos que actúan como agonistas ortostéricos, ya que sólo son eficaces en presencia del ligando endógeno y por lo tanto actúan en línea con la neurotransmisión fisiológica en su organización temporal y espacial. Los agonistas ortostéricos, por otro lado, activan los receptores de forma independiente de la actividad sináptica, conduciendo posiblemente a efectos secundarios no deseados.

Cryan y colaboradores sugirieron en un estudio reciente, utilizando GS39783 (N,N'-diciopentil-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidin-4,6-diamina), que una modulación positiva de los receptores GABA_B puede servir como una nueva estrategia terapéutica para el desarrollo de ansiolíticos con un mejor perfil de efectos secundarios en comparación con el baclofeno (Cryan et al., *J. Pharm. Exp. Therap.* 2004, 310, 952-963). Demostraron que GS39783 es activa en modelos de ansiedad, tales como laberinto en cruz elevado (rata), laberinto cero elevado (ratones y ratas), y pruebas de hipertermia inducida por el estrés (ratones). Por otra parte, como se esperaba para un modulador alostérico positivo que no tiene ningún efecto sobre la actividad del receptor en ausencia de GABA, pero que mejora alostéricamente la afinidad del receptor GABA_B hacia el GABA endógeno, no se observó efecto secundario sobre la actividad locomotora, la varilla giratoria, la temperatura corporal y el ensayo de tracción para las dosis que oscilaban de 0,1 a 200 mg/kg, p.o. En comparación el baclofeno presentó esos efectos secundarios incluso a dosis eficaces en modelos de ansiedad. En conclusión, esos datos sugieren que GS39783, y los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA_B en general, son ansiolíticos útiles e innovadoras sin los efectos secundarios asociados con el baclofeno. Se ha realizado un ejemplo interesante de la utilización de tales compuestos en los estudios preclínicos para CGP7930 y GS39783 para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y la auto-administración de cocaína en ratas, en el que esos compuestos resultaron activos (Smith et al., *Psychopharmacology* 2004, 173, 105-111; documento WO 03/090731).

Recientemente se ha informado acerca de las 3,3'-diarilpropil-1-ariletilaminas y la 3-arilpropi-1-ariletilamina como una nueva clase de moduladores de los receptores GABA_B, ya que potencian las respuestas inducidas por el baclofeno en el cerebro (Kerr et al., *Aust. J. Chem.* 2006, 59, 445-456) y modulan los receptores GABA_B tanto pre- como post-sinápticos en porciones de cerebro de rata (Ong et al., *Eur. J. Pharm.* 2005, 507, 35-42).

Las publicaciones de Patente DE10255416 y WO9730980 describen derivados de triazinodionas que tienen propiedades herbicidas. Estas triazinodionas se describen también en el campo de los fungicidas (documento

EP0438717), el crecimiento de protozoos (documentos EP0232932, WO00006172), la unión a PPAR- α y γ (documento FR02866339), los inhibidores de P2X7 (documentos US25288288, WO04058270) y los inhibidores de la producción de 5 IL (documento WO09902505).

- 5 Los documentos US 2004/0192692 y WO01/14377 describen compuestos de 1,2,4-triazina como ligandos para receptores GABA_A, que son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los compuestos de la invención muestran una potente actividad y selectividad sobre el receptor GABA_B.

FIGURA

La Figura A representa la capacidad de 10 μ M del Compuesto 4.02 para aumentar la unión de [GTP γ ³⁵S] en membranas de cerebro de rata inducida por 15 μ M de baclofeno, un agonista del receptor GABA_B, sin tener un efecto por sí mismo.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula general III, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos seleccionados entre los compuestos enumerados en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos y a las composiciones de los compuestos con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona compuestos/composiciones para su uso en el tratamiento o prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos GABA_B.

La presente invención proporciona compuestos/composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso periférico y central seleccionados del grupo que consiste en: ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez del músculo esquelético, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y compulsión asociada con la cocaína y la nicotina, trastorno de pánico, trastornos de estrés postraumático, incontinencia urinaria de urgencia o trastornos gastrointestinales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionar de aproximadamente 0,01 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones se pueden administrar por cualquier vía adecuada. Por ejemplo por vía oral en forma de cápsulas, etc., por vía parenteral en forma de soluciones para inyectables, por vía tópica en forma de ungüentos o lociones, ocularmente en forma de gotas oculares, por vía rectal en forma de supositorios, por vía intranasal o transcutánea en la forma de sistemas de suministro como parches.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica; la naturaleza de la composición farmacéutica empleada dependerá de la ruta de administración deseada. La dosis diaria total generalmente varía de aproximadamente 0,05 a 2000 mg.

Definiciones

Los siguientes términos y expresiones contenidos en la presente memoria se definen como sigue:

Según se utiliza en la presente memoria, el término "**aproximadamente**" se refiere a un intervalo de valor de $\pm$ 10% de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 30 mg" incluye $\pm$ 10% de 30, o de 27 a 33 mg.

Según se utiliza en la presente memoria, un intervalo de valores en la forma "**x-y**" o "**de x a y**" o "**x a y**", incluye los números enteros x, y y los números enteros entre los mismos. Por ejemplo, se pretende que la expresión "1-6" o "de 1 a 6" o "1 a 6" incluya los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las estructuras preferidas incluyen cada número entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5 o 2-6, etc.

Según se utiliza en la presente memoria, "**compuesto estable**" o "**estructura estable**" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y preferiblemente susceptible de formulación en un agente terapéutico eficaz.

Según se utiliza en la presente memoria, la especificación **"C"** significa 1 átomo de carbono.

Según se utiliza en la presente memoria, en el caso en el que un subíndice es el número entero **"0"** (cero), el grupo al que se refiere el subíndice indica que el grupo está ausente, es decir, hay un enlace directo entre los grupos.

"Halógeno" incluye átomos como flúor, bromo, cloro y yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término **"alquilo"** se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3 -metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. El radical alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como los grupos alcoxi, alcocixarbonilo y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente.

Según se utiliza en la presente memoria, el término **"alquenilo"** se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Una designación "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, alilo, butenilo, pentenilo, 2,4-pentanedienilo, etc.

Según se utiliza en la presente memoria, el término **"alquinilo"** se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Una designación "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, etc.

El término **"arilo"** se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático insaturado. Los ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son fenilo, naftilo, 1,2,3,4, -tetrahidronaftilo, indilo, indenilo y similares.

"Arilalquilo" incluye un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃) tal como un grupo 2-etil-fenilo, un grupo 3-etil-fenilo, un grupo 4-propil-fenilo, un grupo 2-propil-fenilo, un grupo 3-propil-fenilo, un grupo 2-metil-naftilo, un grupo 4-metil-naftilo o similares.

"Alquilarilo" incluye un grupo alquil(C₁-C₃)arilo (C₆-C₁₀) tal como un grupo bencilo, un grupo fenil-etilo, fenil-propilo, un grupo naftil-2-metilo o similares.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término **"alquilhalo"** representa un grupo alquilo como se define anteriormente, sustituido con uno o más halógenos. El término "alquil(C₁-C₆)halo" puede incluir, pero no se limita a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, bromoetilo y similares. El término "O-alquil(C₁-C₆)halo" puede incluir, pero no se limita a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi y similares.

"Heteroátomo" incluye átomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.

En la memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término **"heteroarilo"** hace referencia a un sistema anular aromático, monocíclico o bicíclico insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N o S para formar un anillo tal como furilo (anillo de furano), benzofuranilo (anillo de benzofurano), tienilo (anillo de tiofeno), benzotiofenilo (anillo de benzotiofeno), pirrolilo (anillo de pirrol), imidazolilo (anillo de imidazol), pirazolilo (anillo de pirazol), tiazolilo (anillo de tiazol), isotiazolilo (anillo de isotiazol), triazolilo (anillo de triazol), tetrazolilo (anillo de tetrazol), piridilo (anillo de piridina), pirazinilo (anillo de pirazina), pirimidinilo (anillo de pirimidina), piridazinilo (anillo de piridazina), indolilo (anillo de indol), isoindolilo (anillo de isoindol), benzimidazolilo (anillo de benzimidazol), grupo purinilo (anillo de purina), quinolilo (anillo de quinolina), ftalazinilo (anillo de ftalazina), naftiridinilo (anillo de naftiridina), quinoxalinilo (anillo de quinoxalina), cinolilo (anillo de cinolina), pteridinilo (anillo de pteridina), oxazolilo (anillo de oxazol), isoxazolilo (anillo de isoxazol), benzoxazolilo (anillo de benzoxazol), benzotiazolilo (anillo de benzotiazol), furazanilo (anillo de furazano), benzotriazolilo (anillo de benzotriazol), imidazopiridinilo (anillo de imidazopiridina), pirazolopiridinilo (anillo de pirazolopiridina), 2,3-dihidrobenzofuranilo (anillo de 2,3-dihidrobenzofurano) y similares.

"Heteroarilalquilo" incluye un grupo heteroarilalquilo C₁-C₃, en donde los ejemplos de heteroarilo son los mismos que los ilustrados en la definición anterior, tales como un grupo 2-metil-furilo, un grupo 3-metil-furilo, un grupo 2-metil-tienilo, un grupo 3-metil-tienilo, un grupo 1-metil-imidazolilo, un grupo 2-metil-imidazolilo, un grupo 2-metil-tiazolilo, un grupo 2-metil-piridilo, un grupo 3-metil-piridilo, un grupo 1-metil-quinolilo o similares.

"Alquilheteroarilo" incluye un grupo alquil(C₁-C₃)heteroarilo, en donde los ejemplos de heteroarilo son los mismos

que los ilustrados en la definición anterior, tal como un grupo 2-furilmetilo, un grupo 3-furilmetilo, un grupo 2-tienilmetilo, un grupo 3-tienilmetilo, un grupo 1-imidazolilmetilo, un grupo 2-imidazolilmetilo, un grupo 2-tiazolilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 1-quinolilmetilo o similares.

5 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "**heterocíclico**" (o "**heterociclo**") representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados independientemente entre N, O, o S, incluye anillos monocíclicos o bicíclicos, que también puede ser saturado o insaturado.

10 "**Heterocicloalquilo**" incluye heterocicloalquilalquilo C₁-C₃, en donde los ejemplos de heterociclo son los mismos que los ilustrados en la definición anterior tales como morfolina, piperazina, metilpiperazina, piperidina, dioxano y similares.

15 El término "**cicloalquilo**" representa carbociclos que no contienen heteroátomos, incluyendo carbociclos saturados mono-, bi-, y tricíclicos, así como sistemas de anillos fusionados. Tales sistemas de anillos fusionados pueden incluir en el anillo que está parcialmente o completamente insaturado tal como un anillo de benceno para formar sistemas de anillos fusionados tales como carbociclos benzofusionados. Cicloalquilo incluye sistemas de anillos fusionados tales como sistemas de anillos espirofusionados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

20 El término "**cicloalquenilo**" se refiere a un carbociclo que incluye mono- y bi-carbociclos, así como anillos fusionados, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidronaftaleno, 2,3,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno y similares.

25 "**Solvato**" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (p. ej., un compuesto de fórmula I) y un disolvente. El disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como el agua preferiblemente; dicho disolvente no puede interferir en la actividad biológica del soluto.

30 "**Opcionalmente**" significa que los eventos descritos con posterioridad pueden o no puede ocurrir, e incluye tanto uno o varios eventos, que se producen, como eventos que no se producen.

El término "**sustituido**" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

Síntesis

35 Los compuestos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de la síntesis orgánica (T. W. Verde y P.G.M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos pueden ser representados como una mezcla de enantiómeros, que puede ser resuelta en los enantiómeros *R* o *S* puros individuales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto, éste se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un agente auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional alcalino, tal como amino, o un grupo funcional ácido tal como carboxilo, esta resolución puede realizarse convenientemente mediante cristalización fraccionada a partir de varios disolventes, de las sales de los compuestos con ácido ópticamente activo o mediante otros métodos conocidos en la literatura, p. ej., una cromatografía en columna quiral.

50 La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede realizar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica como describen E. L. Eliel, S. H. Wilen y L.N. Mander (1984) Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience.

55 Todos los productos generados a partir de las siguientes reacciones se pueden aislar y purificar empleando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización, destilación, y similares.

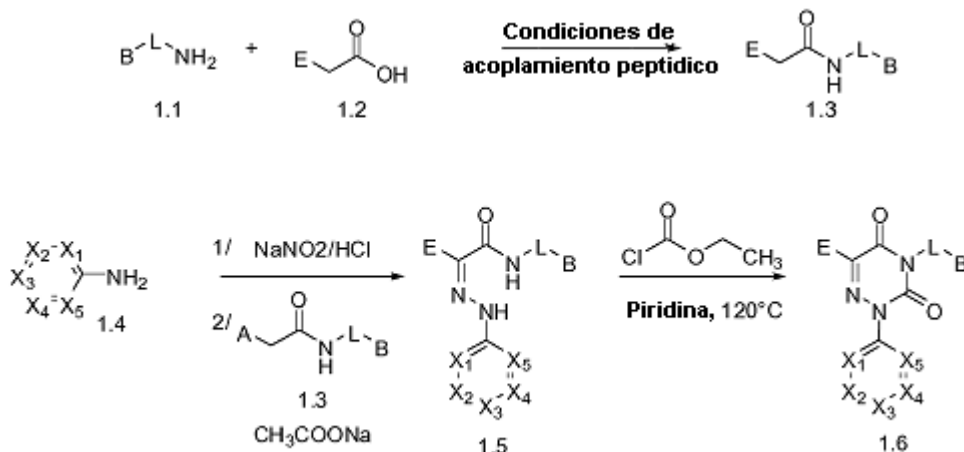
Las rutas generales para preparar los Ejemplos de la presente invención se muestran en los Esquemas y Ejemplos que siguen.

60 Todos los sustituyentes en los Esquemas de síntesis salvo indicación en contrario, se definen como en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de Fórmula III en donde B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y E se definen como en las reivindicaciones adjuntas se pueden preparar siguiendo una etapa clave de reacción de ciclación presentada en el Esquema 1. La

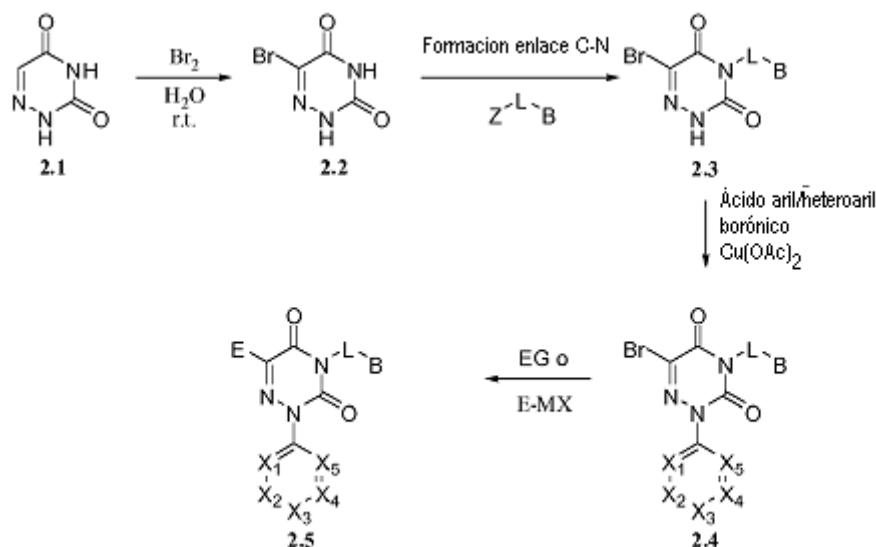
amina **1.1** reacciona con el ácido carboxílico correspondiente **1.2** en condiciones de acoplamiento peptídico clásico (Piskunova, I.P. & al. Tetrahedron 1993, 49 (21), 4671-4676) en donde -E puede ser diferentes sustituyentes electroatrayentes, para generar **1.3**. A continuación **1.3** puede reaccionar con la sal de diazonio ya obtenida mediante la mezcla de la anilina **1.4** con NaNO_2 para generar **1.5** (Bilek, P.; Slouka, J. Heterocycl. Commun. 2004, 10 (1), 67-70). El compuesto final **1.6** se obtiene por reacción del compuesto intermedio **1.5** con cloroformato de etilo en presencia de piridina.

Esquema 1



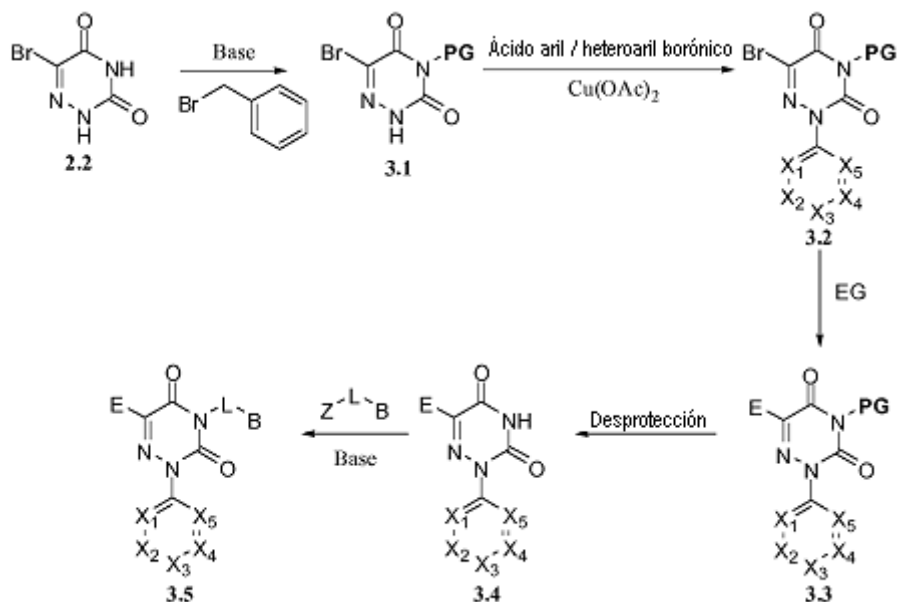
Alternativamente, el sustituyente E puede ser introducido en una etapa tardía en la síntesis, para proporcionar los compuestos de Fórmula III (Esquema 2). Por lo tanto el derivado de uracilo se broma para conducir a los compuestos intermedios **2.1** (Dudfield, P.J. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 20, 2929-2936). La introducción del grupo L-B se puede lograr mediante alquilación de **2.2** con Z-L-B (Z = Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato, OH) en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 , NaH o utilizando las condiciones de Mitsunobu (Z = OH) (Pontillo, J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15 (19), 4363-4366) para proporcionar el intermedio **2.3**. La introducción del ácido aril/heteroaril borónico sustituido adecuado se consigue en presencia de sal de cobre (Lam, P. Y. S. et al., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3415-3418) para dar el compuesto **2.4**. El desplazamiento del bromoderivado **2.4** por medio de nucleófilos adecuados, tales como alcohol de amina en condiciones conocidas por el experto en la técnica y ejemplificadas en este documento conduce al compuesto de fórmula **2.5** donde E = (OR¹², NR¹³R¹⁴), G = (H o un contraión). Adicionalmente la reacción de **2.4** con compuestos organometálicos tales como reactivos de organocinc, organoboro, organoestaño en presencia de un catalizador de paladio y un co-disolvente (M es un metal, zinc o boro o estaño o silicio) proporciona **2.5** mientras que E = (alquilarilo, alquilo, heteroarilo, arilo y similares).

Esquema 2



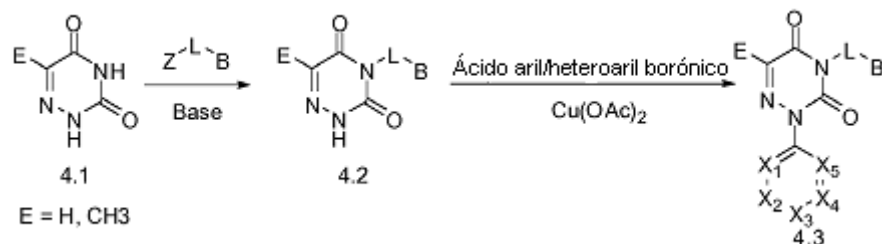
- 5 Sin embargo, otro enfoque para los comp. de Fórmula III se puede representar con la introducción del grupo L-B en la etapa final de la síntesis (Esquema 3). Para lograr semejante procedimiento, se protege el bromouracilo utilizando un grupo protector adecuado (P.G.) tal como bencilo o alilo por reacción de 2.2 con bromuro de bencilo para proporcionar el intermediario 3.1. La introducción del ácido aril/heteroaril borónico sustituido adecuado es la misma que se informa en el esquema anterior para proporcionar 3.2. El desplazamiento del derivado de bromo se realizó como se informa en el Esquema 2 para proporcionar 3.3. La desprotección del radical amida se puede lograr con un catalizador de paladio o rutenio en presencia de nucleófilo tal como acetato de una manera bien conocida por los expertos en la técnica. La introducción del grupo L-B procede de una manera similar a la descrita en el Esquema 2 para proporcionar el compuesto de Fórmula III (es decir 3.5).

Esquema 3



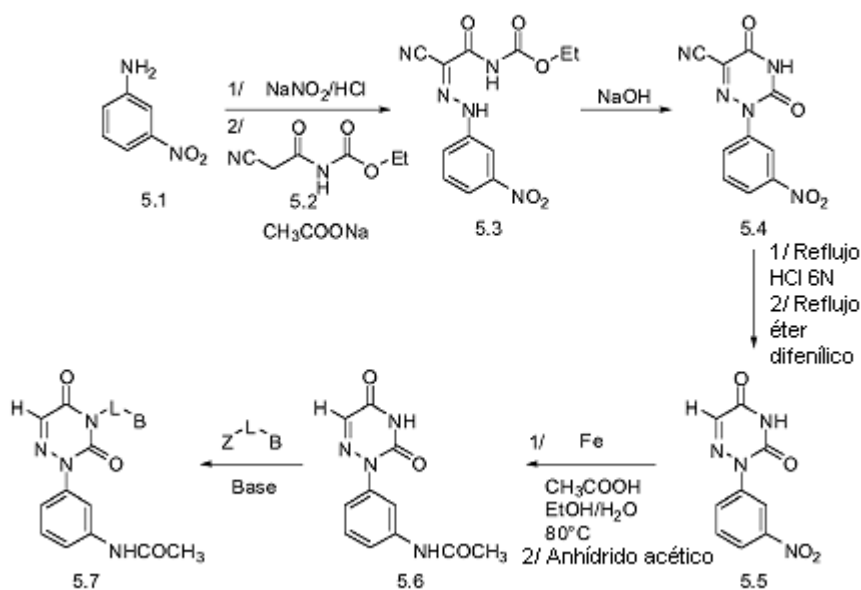
- Se puede utilizar un procedimiento similar a los descritos en el Esquema 2 y 3 partiendo de uracilo disponible comercialmente 4.1 ($\text{E} = \text{H}$ o CH_3). La introducción del grupo L-B se puede lograr mediante alquilación de 4.1 con Z-L-B ($\text{Z} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$, mesilato, tosilato, triflato, OH) en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 , NaH o utilizando una condición de Mitsunobu ($\text{Z} = \text{OH}$) (Pontillo, J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15 (19), 4363-4366) para proporcionar el intermediario 4.2. La introducción del ácido aril/heteroaril borónico sustituido adecuado es la misma que se informó en el Esquema 2 para proporcionar el compuesto de Fórmula III (es decir 4.3).

Esquema 4



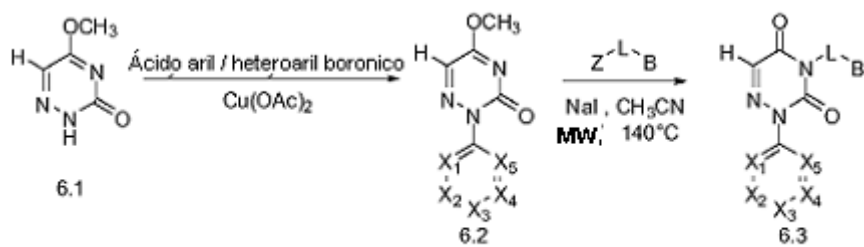
Sin embargo, otro enfoque para el compuesto de Fórmula III se describe en el Esquema 5, en particular, para aquellos compuestos de Fórmula III para los que la introducción del arilo o heteroarilo a través de acoplamiento Cham Lam es difícil. En esos casos el anillo de azalactama ya portaba el sustituyente arilo. Se construye **5.4** a partir del intermedio abierto **5.3** que se cicla en medio alcalino. El intermedio **5.3** se obtuvo por condensación de una sal de diazonio de la anilina adecuadamente sustituida (en este caso R⁶ = NO₂) con 2-cianoacetilcarbamato de etilo. Se puede realizar una transformación adicional del sustituyente E cuando E = CN en el compuesto de Fórmula III (véase también el Esquema 7 y 8). De este modo se consiguió la descianación a través de un procedimiento de dos etapas conocido en la técnica tal como hidrólisis al ácido y descarboxilación del ácido que porta el intermedio (Falco et al., J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1938-1939). Por extensión, también se puede realizar una transformación adicional del grupo R⁵ tal como la transformación del grupo nitro en un grupo acetamido. El compuesto diana se obtiene a continuación por introducción del grupo L-B de una manera similar a la descrita anteriormente para dar el compuesto **5.7**.

Esquema 5



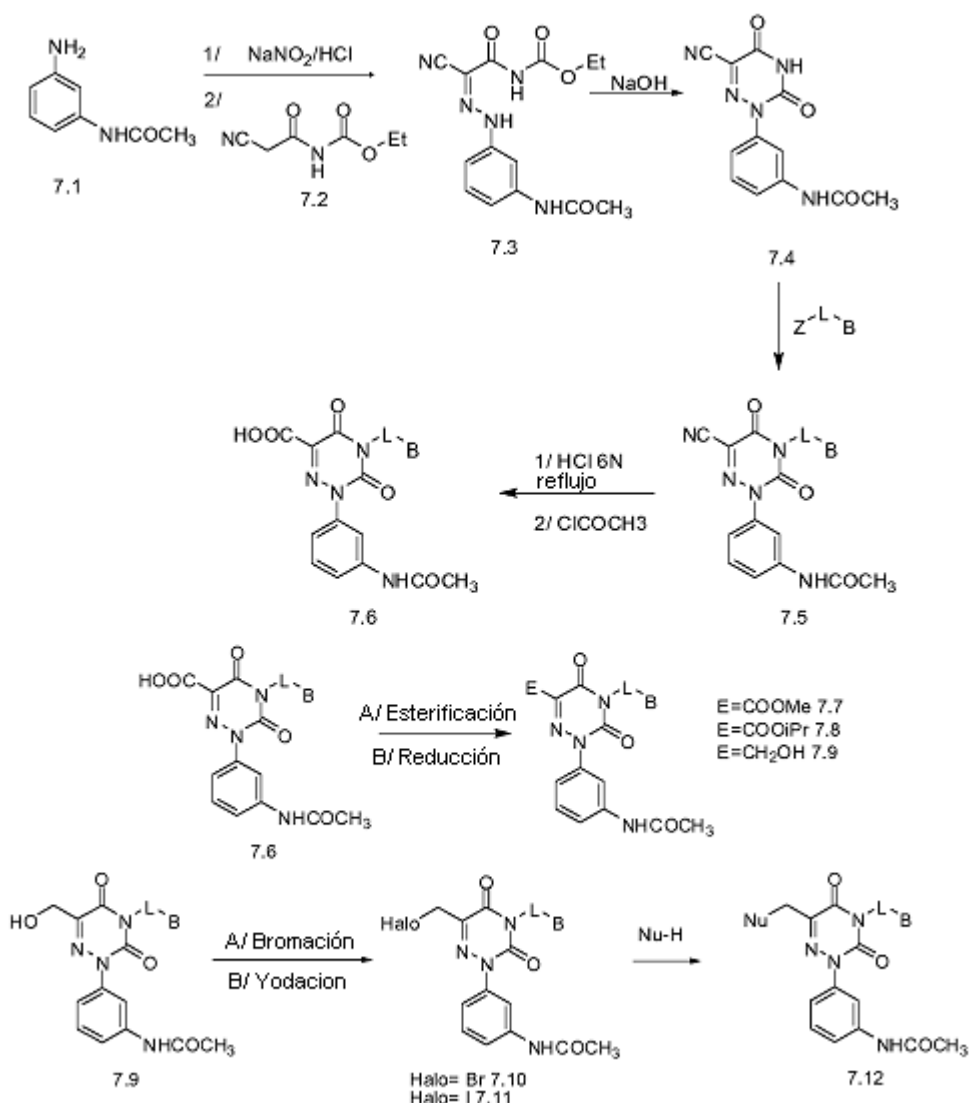
La posibilidad adicional de introducir el grupo L-B en una fase final de la síntesis del compuesto de fórmula III, prosigue a través del procedimiento de alquilación clivativa (Esquema 6). De este modo **6.1** (descrito en Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 1961, 26, 986-997; Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 1975, 40, 2326-2339) se somete al acoplamiento Cham Lam con el fin de introducir el ácido aril o heteroaril borónico de una manera similar a la descrita en los esquemas anteriores para proporcionar **6.2**. El procedimiento de alquilación clivativa se puede realizar con Z-L-B (Z = Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato,) en presencia de yoduro de sodio (NaI) bajo irradiación de microondas para dar los compuestos de Fórmula III (es decir **6.3**).

Esquema 6



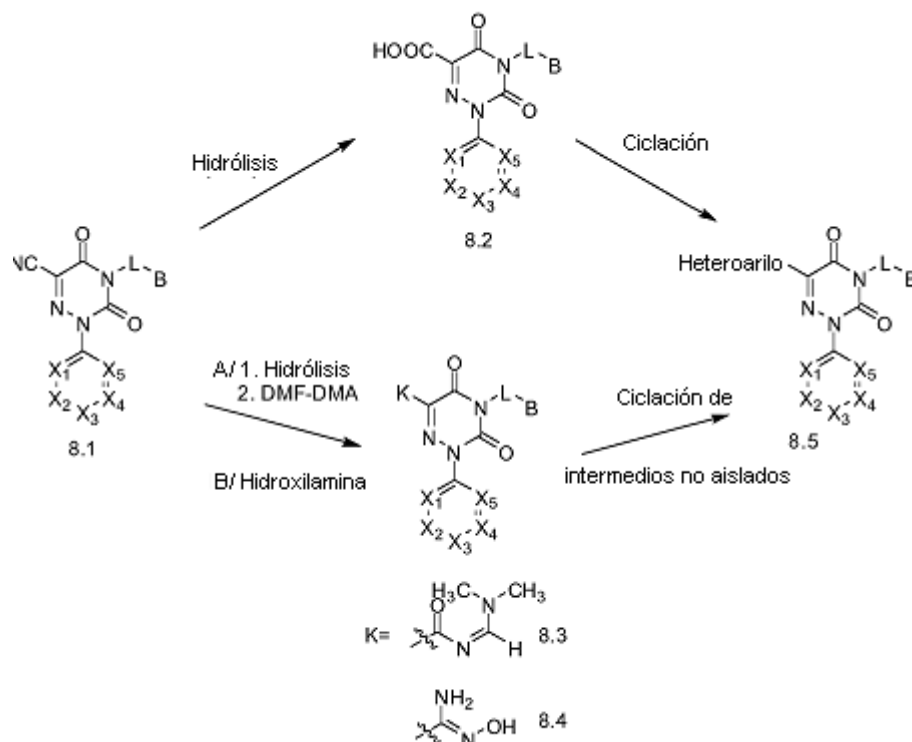
Los compuestos de Fórmula III en donde B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ son como se define en las reivindicaciones adjuntas y E = COOH es un importante intermedio, se pueden preparar siguiendo una variación presentada en el Esquema 7. La anilina disponible en el mercado 7.1 es capaz de reaccionar con nitrito de sodio en medio ácido para generar un intermedio diazo que es capaz de reaccionar con el compuesto disponible comercialmente 7.2 para formar el compuesto 7.3. En condiciones alcalinas, se puede producir la ciclación de 7.3 para formar el azauracilo disustituido 7.4. Este intermedio puede reaccionar con diferentes halogenoalquilarilos (Z = Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato) en presencia de una base para obtener el compuesto 7.5. Tras someter a reflujo el compuesto 7.5 en presencia de HCl 6N la función nitrilo se transforma en una función ácido carboxílico y al mismo tiempo se realiza la desacetilación del acetamido. El compuesto 7.6 se puede obtener después de la acetilación de la anilina. La función ácido carboxílico se puede transformar en la función éster (Colletti, S.L. et al., Tetrahedron Lett. 2000,41 (41), 7825-7830) y se puede reducir en presencia de borohidruro de sodio para obtener el alcohol. Este alcohol se puede hacer reaccionar a continuación con el bromuro de fósforo (III) (Rastelli, G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7(14), 1897-1902) o con yoduro de sodio (Baldwin, J. E. Tetrahedron 1991, 47(24), 4089-4100) para dar el derivado de bromo o yodo. Estos derivados de halo podrían reaccionar a continuación con diferentes nucleófilos (Nu-H) para obtener el compuesto 7.12.

Esquema 7



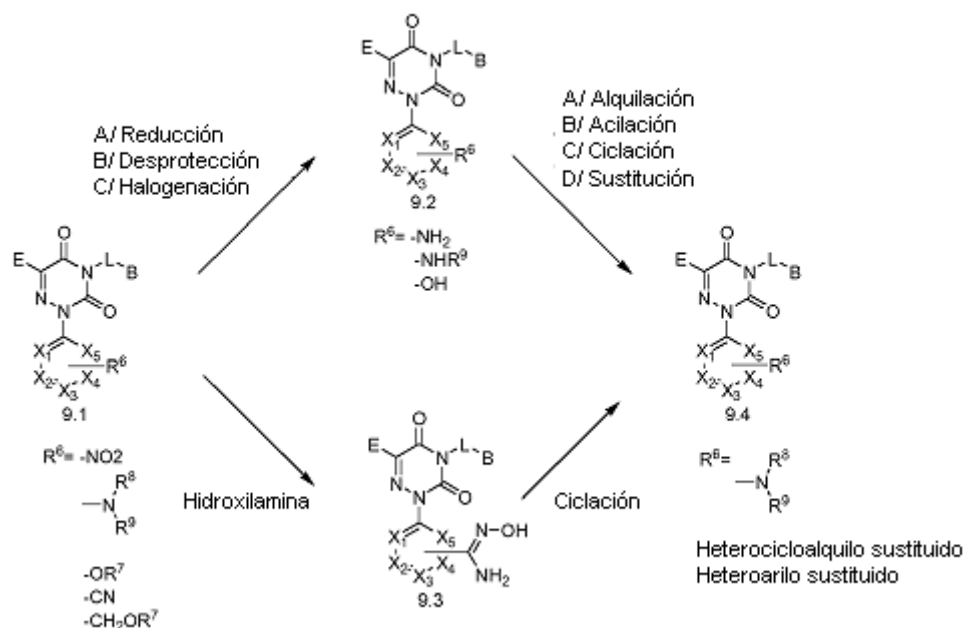
Los compuestos de Fórmula III en donde B, L, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 se definen como en las reivindicaciones adjuntas y E = CN es un intermedio importante para otras reacciones. Algunas transformaciones de la función orgánica de nitrilo se presentan en el Esquema 8. De este modo, un derivado de **8.1** obtenido siguiendo el Esquema 1 se puede hidrolizar al correspondiente ácido carboxílico en condiciones descritas en los esquemas anteriores. La función ácido puede ser por sí misma el inicio para la formación de varios grupos heteroarilo de una manera conocida por los expertos en la técnica apoyada en la bibliografía (Katritzky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press) pero no limitada a la misma. En particular, el tratamiento del ácido con hidroxiamidina seguido de ciclación de la acilaminoxina intermedia dará lugar al oxadiazol sustituido adecuado. Alternativamente, la función nitrilo se puede transformar fácilmente en precursor de heterociclos, es decir, N-((dimetilamino)metileno)acetamida (dos etapas: transformación en acilamida y reacción con DMF-DMA) o N-hidroxiformimidamida (en reacción directa con la hidroxilamina adecuada).

Esquema 8



Los compuestos de Fórmula III en donde B, L, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, E se definen como en las reivindicaciones adjuntas y R⁶ es NO₂, NR⁸R⁹, OR⁷ o CN podrían proporcionar compuestos de Fórmula III donde R⁶ se transformó en -NR⁸R⁹, heteroarilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido se presentan en el Esquema 9. Por lo tanto, un derivado de 9.1, con R⁶ es -NO₂ se puede reducir en la funcionalidad amina primaria. La funcionalidad amina puede ser a su vez el inicio para la formación de varias amidas mediante una reacción de acilación, amina secundaria o terciaria mediante una reacción de alquilación y grupos heterocicloalquilo sustituidos de una manera conocida por los expertos en la técnica y apoyada en la bibliografía (Katritzky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press), pero no limitada a la misma. Cuando el derivado 9.1, con R⁶ es NR⁸R⁹ se puede reducir o desproteger para dar la correspondiente amina primaria, amina secundaria que puede reaccionar como se ha descrito antes. Con R⁶ es -OR⁷, se puede producir la reacción de desprotección, es decir con BBr₃ para dar el alcohol. A continuación, cuando R⁶ es CN se puede realizar las reacciones ya descritas en el Esquema 8 para conducir finalmente al heteroarilo.

Esquema 9



Los reactivos y materiales de partida están disponibles comercialmente y/o, utilizando mecanismos bien conocidos, se pueden sintetizar fácilmente por un experto normal en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida comerciales se utilizaron sin purificación adicional.

5

Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria.

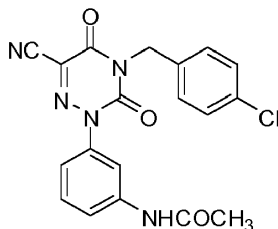
g (gramos)	Rt (tiempo de retención)
mg (miligramos)	MeOH (metanol)
mL (mililitros)	NaCl (cloruro de sodio)
μL (microlitros)	Hz (Hercio)
M (molar)	LCMS (Cromatografía Líquida de Espectro de Masas)
MHz (megahercios)	HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)
mmoles (milimoles)	RMN (Resonancia Magnética Nuclear)
min (minutos)	¹ H (protón)
AcOEt (acetato de etilo)	LiAlH ₄ (hidruro de litio y aluminio)
Pd(PPh ₃) ₄ (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0))	MgSO ₄ (sulfato de magnesio)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Dicloruro de (bis(trifenilfosfina)paladio (II))	TLC (cromatografía de capa de fina)
CDCl ₃ (cloroformo deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDCI.HCl Hidrocloruro de (1-3(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	R.T. (Temperatura ambiente)
Et ₂ O (éter dietílico)	NaOH (hidróxido de sodio)
% (por ciento)	H (hora)
DCM (diclorometano)	HCl (ácido clorhídrico)
DIEA (diisopropiletilamina)	n-BuLi (n-butil-litio)
Pf (punto de fusión)	THF (tetrahidrofurano)

NaHCO ₃ (hidrogenocarbonato de sodio)	NH ₄ Cl (cloruro de amonio)
H ₂ ASO ₄ (Ácido sulfúrico)	N ₂ (nitrógeno)
DMAP (N,N-dimetilaminopiridina)	DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre)
(BOC) ₂ O (dicarbonato de di-terc-butilo)	mm (milímetros)
SiO ₂ (Óxido de silicio (IV))	V (voltios)
°C (grados Celsius)	MW (irradiación de microondas)
s (singlete)	bs (singlete ancho)
d (doblete)	dd (doblete de dobletes)
t (triplete)	dt (doblete de tripletes)
m (multiplete)	td (triplete de dobletes)
q (quinteto)	dq (doblete de quintetos)
OTf (triflato)	OM (mesilato)
OTs (tosilato)	

Todas las referencias a salmuera se refieren a una disolución acuosa saturada de NaCl a no ser que se indique lo contrario. Todas las temperaturas se expresan en °C. Todas las reacciones no se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

El horno de microondas utilizado es un aparato de Biotage (Optimizer™) equipado con una sonda interna que controla la temperatura y la presión de reacción, y mantiene la temperatura deseada mediante control informático.

Ejemplo de referencia 1: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 1.01: Compuesto 1.01 con E = -CN no es un compuesto de Fórmula general III como se define en las reivindicaciones adjuntas).



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

De acuerdo con el Esquema 1 Etapa 1: Una mezcla de 4-clorobencilamina (10,0 g, 71 mmoles), ácido cianoacético (6,13 g, 72 mmoles), HOBt (11 g, 72 mmoles), EDCI.HCl (20 g, 106 mmoles) en 100 mL de dioxano se agitó durante 3h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y se añadieron 300 mL de DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 2x100 mL de agua, 2x50 mL de una solución 1N de NaOH, 4x100 mL de agua hasta pH neutro. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-clorobencil)-2-cianoacetamida 1(A) (13,12 g, 89%) en forma de un sólido de color pardo.

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

De acuerdo con el Esquema 1 Etapa 2: A una suspensión de N-(3-aminofenil)acetamida (1,5 g, 10 mmoles) en HCl concentrado (2,9 mL) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (661 mg, 10 mmoles en 10 mL de agua); la solución de la sal de diazonio obtenida se añadió agitando vigorosamente a una suspensión del compuesto 1(A) (1,0 g, 5 mmoles) y acetato de sodio (3,0 g) en etanol (25 mL). La mezcla de reacción se dejó reposar a 0°C durante 2h. La mezcla se filtró, se lavó con etanol frío y se secó para proporcionar la hidrazona 1(B) (1,2 g, 68%) en forma de cristales de color amarillo.

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

De acuerdo con el Esquema 1 Etapa 3: Una mezcla del compuesto 1(B) (500 mg, 1,4 mmoles) y 3 mL de piridina se

enfrió a 0°C. Sobre esta suspensión se añadieron gota a gota 293 mg (2,7 mmoles) de cloroformiato de etilo, con una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 6h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió sucesivamente en 3 mL de DCM, se lavó dos veces con una solución de HCl 5 N (1 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna AIT Flashmart precargada con 10 g de SiO₂) utilizando DCM/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 1(C) (192 mg, 36%) en forma de un sólido de color amarillo.

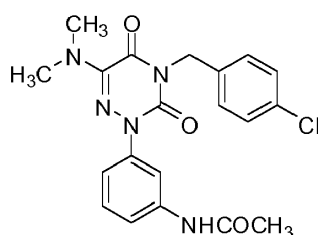
pf: 196°C

LC₁: Rt= 4,35

EM m/z (ES) [M-H]⁻ = 394

RMN ¹H (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,21 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 2: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 5.13).



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

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 1: A una suspensión agitada de 2 g de 6-azauracilo (17,7 mmoles) y agua (15 mL) se le añadieron 2 mL de bromo (38,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 48h a temperatura ambiente y se filtró. El sólido bruto se lavó con agua y se secó para proporcionar 2(A) en forma de un polvo de color blanco (2,3 g, rendimiento de 11%).

LC₁: Rt= 0,69-1,53

EM m/z (ES) [M-H]⁻ = 189,9, 191,9

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

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 2: a una solución de bromuro de 4-clorobencilo (1 g, 5,2 mmoles) y 2(A) (1,1 g, 5,2 mmoles) en DMSO (10 mL) se le añadió en porciones NaH(55%) (230 mg, 5,2 mmoles). Después de 15 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (x2), con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna de 50 g, (Eluyente: DCM/MeOH 98/2) para obtener 0,856 g de 4-(4-clorobencil)-6-bromo-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 2(B).

LC₁: Rt= 3,93

EM m/z (ES) [M-H]⁻ = 315,8

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

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 3: A una solución agitada de 4-(4-clorobencil)-6-bromo-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (0,400 g) y 2(B) (411 mg, 1,3 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadieron sucesivamente ácido 3-acetamidofenilborónico (0,34 g, 1,9 mmoles), acetato de cobre(II) (0,23 g, 1,3 mmoles) y 0,20 g de piridina (2,5 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de una columna de fase inversa C₁₈, columna de 65 g: gradiente de 20 a 60% de CH₃CN al 20% para proporcionar 0,350 g (rendimiento = 62%) de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 2(C).

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

LC₁: Rt= 4,30

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 450,7

pf = 202°C

RMN ¹H (300MHz,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-clorobencil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 4: A una solución de 2(C) (100 mg, 0,22 mmoles) en 0,5 mL de DMF se le añadió una solución de dimetilamina 2 M en metanol (0,56 mL, 1,11 mmoles). La reacción se calentó 5h a 150°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna de 5 g

(Eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se obtuvieron 10 mg, (rendimiento de 11%) de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-

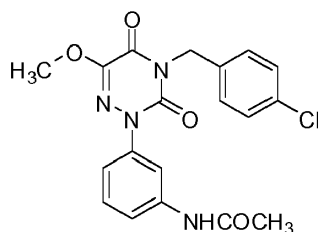
(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 2(D) .

TLC (DCM/MeOH 95/5): rf= 0,44
LC₁: Rt= 4,39
EM m/z (ES) [M+H]⁺= 414,0
pf = 189-190°C

RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆), 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).

Ejemplo 3: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 4.01).



De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 4: A una solución refrigerada de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 2(C) (80 mg, 0,18 mmoles) en 0,5 mL de metanol (0,5 mL) a 0°C, se le añadió una solución de metóxido de sodio (2M) en Metanol (85 µL 0,18 mmoles). Después de 1h a 0°C la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Después de 1h la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna de 5 g, (Eluyente: DCM/AcOEt/MeOH 80/18/2). Se recuperaron 25 mg (rendimiento de 35%) de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

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

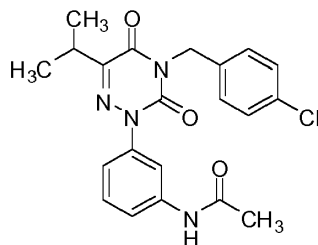
LC₁: Rt= 3,98

EM m/z (ES) [M+H]⁺= 400,9

pf = 190-191°C

RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆), 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).

Ejemplo 4: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-isopropil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 5.01).



De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 4: Una mezcla de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 2(C) (100 mg, 0,22 mmoles), THF (2 mL), dimetoxietano (69 µL, 0,67 mmoles) y PdCl₂(dppf) (8 mg, 0,011 mmoles) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50°C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilcinc(II) 0,58M (1,15 mL, 0,67 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo dos veces con 100 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 15g de SiO₂) utilizando AcOEt/ciclohexano 4/6 como eluyente para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido se lavó con éter diisopropílico y se filtró para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-

isopropil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (53 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco.

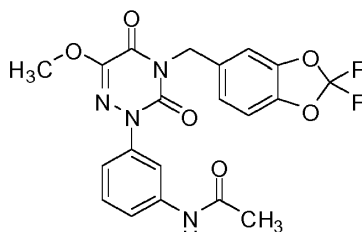
LC₂: Rt= 2,82

EM m/z (ES) [M+H]⁺= 413,0

pf = 178°C

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,2 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 5: N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 4.127).



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

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 2: Una mezcla de 6-bromo-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 2(A) (943 mg, 4,91 mmoles), CH₂Cl₂ (40 mL), trifenilfosfina (1,76 g, 6,69 mmoles), (2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (840 mg, 4,46 mmoles) se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (2,05 g, 8,93 mmoles) en porciones y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 200 mL de agua y la capa acuosa se extrajo tres veces con 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sucesivamente sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con SiO₂) utilizando AcOEt/ciclohexano 3/7 como eluyente para proporcionar 6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 5(A) (330 mg, 20%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₁: Rt= 2,44

EM 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-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 3: Una mezcla de 6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (300 mg, 0,83 mmoles), DMF (5 mL), ácido 3-acetamidofenilborónico (222 mg, 1,24 mmoles), acetato de cobre (150 mg, 0,83 mmoles) y piridina (135 µL, 1,66 mmoles) se agitó a 65°C durante 15 horas en atmósfera ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (200 mL) y la capa acuosa se extrajo tres veces con 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron para secarlas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna C₁₈ AIT Flashmart precargada con 25 g) utilizando agua/acetonitrilo 6/4 como eluyente para proporcionar N-(3-(6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (250 mg, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₁: Rt= 2,68

EM m/z (ES) [M-H]⁻= 495

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

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 4: Una mezcla de N-(3-(6-bromo-4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (250 mg, 0,51 mmoles), DMF (6 mL) se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio 2M (303 µL, 0,61 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de una solución saturada de NH₄Cl y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sucesivamente sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 15 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar un sólido de color beige. El sólido se lavó con éter dietílico y se filtró para proporcionar N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 5(C) (141 mg, 63%) en forma de un sólido de color blanco.

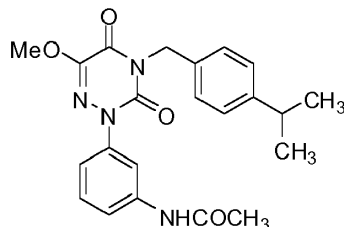
pf = 184°C

LC₂: Rt= 2,47

EM m/z (ES) [M+H]⁺= 447

RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 6: N-(3-(4-(4-isopropilbencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 4.36).



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

De acuerdo con el Esquema 3 Etapa 1: A una solución de 6-bromoazauracilo (2,00 g, 10,4 mmoles) y bromuro de alilo (1,26 g, 10,4 mmoles) en DMSO (25 mL) se le añadió en porciones NaH (55%) (0,45 g, 10,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1h. Se añadieron 100 mL de agua y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente dos veces con agua, salmuera saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar 4-alil-6-bromo-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 6(A) (1,10 g, 45%) con una pureza de 90% (que contenía 10% de sustancia de partida) en forma de un aceite incoloro.

LC₂: Rt= 1,40

EM m/z (ES) [M-H]⁻= 230

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

De acuerdo con el Esquema 3 Etapa 2: Una mezcla de compuesto 6(A) (1,10 g, 4,74 mmoles), ácido 3-acetamidofenilborónico (1,20 g, 6,64 mmoles), acetato de cobre (258 mg, 1,42 mmoles) y piridina (229g, 2,84 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a 65°C durante 15h en atmósfera ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de una solución saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo dos veces con 60 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 10 g de SiO₂) (Eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/2) para proporcionar N-(3-(4-alil-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 6(B) (800 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro.

LC₂: Rt= 2,01

EM m/z (ES) [M-H]⁻= 363.

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

De acuerdo con el Esquema 3 Etapa 3: A una solución del compuesto 6(B) (800 mg, 2,19 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió una solución de metóxido de sodio 2M en metanol (1,1 mL, 2,19 moles). Después de 1h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 10 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-alil-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 6(C) (600 mg, 86%) en forma de un sólido de color blanco.

pf = 72-73°C

LC₂: Rt=1,71

EM m/z (ES) [M+H]⁺= 317 y (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-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acuerdo con el Esquema 3 Etapa 4: A una solución de compuesto 6(C) (600 mg, 1,90 mmoles) en dioxano (5 mL) se le añadió diclorotris(trifenilfosfino)rutenio (91 mg, 0,10 mmoles) y ácido fórmico (87 mg, 1,90 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 200°C bajo irradiación de microondas durante 30 min y se filtró a través de celite. El

producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió a continuación con AcOEt, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó, se concentró hasta sequedad y el producto bruto se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 10 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-alil-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 6(D) (250 mg, 50%) en forma de un sólido de color púrpura.

LC₂: Rt = 1,19

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

6(E): N-(3-(4-(4-isopropilbencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

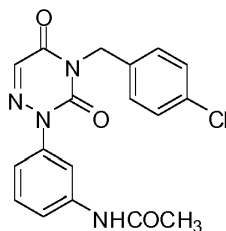
De acuerdo con el Esquema 3 Etapa 5: Una suspensión del compuesto 6(D) (60 mg, 0,22 mmoles), bromuro de 4-isopropilbencilo (41 µL, 0,24 mmoles) y carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmoles) se agitó a 60°C durante 15h en acetonitrilo (2 mL). La mezcla se diluyó con AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 10 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-isopropilbencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 6(E) (10 mg, 11%) en forma de un sólido de color amarillo.

LC₂: Rt = 2,62

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 409,0 y (ES) [M-H]⁻ = 407,0.

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 7: N-(3-(4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 2.01).



7(A): 4-(4-Clorobencil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

De acuerdo con el Esquema 4 Etapa 1: A una solución de 6-Azaauracilo (5 g, 44,2 mmoles) y bromuro de 4-clorobencilo (9,09 g, 44,2 mmoles) en DMSO (190 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones NaH (55%) (1,93 g, 44,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadieron 300 mL de agua y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (200 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar 4-(4-clorobencil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 7(A) (6,4 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₁: Rt= 3,48

EM m/z (ES) [M-H]⁻ = 236

7(B): N-(3-(4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

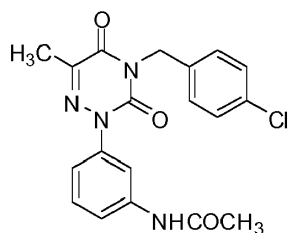
De acuerdo con el Esquema 4 Etapa 2: A una solución agitada de 4-(4-clorobencil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (0,250 g, 1,1 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadieron 3-acetamidofenilborónico (0,28 g, 1,6 mmoles), acetato de cobre(II) (0,19 g, 1 mmoles) y piridina (0,17 g, 2,1 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se sofocó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, a continuación con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de una columna de fase inversa C₁₈, columna de 15 g: partiendo de CH₃CN al 20% y aumentando gradualmente el porcentaje de CH₃CN (10% cada 300 ml) el producto llegó a 60% de CH₃CN. Se obtuvieron 0,160 g (39%) de N-(3-(4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 7(B).

LC₁: Rt= 3,92

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 371,0

RMN H¹ (CDCl₃), δ (ppm): 7,81 (1H, s ancho), 7,57-7,54 (1H, m), 7,49-7,18 (9H, m), 5,1 (2H, s).

Ejemplo 8: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 3.01).



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

De acuerdo con el Esquema 4 Etapa 1: A una solución de Azatimina (300 mg, 2,36 mmoles) y bromuro de 4-clorobencilo (485 mg, 2,36 mmoles) en DMSO (10 mL) se le añadió en porciones NaH (55%) (103 mg, 2,36 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió acetato de etilo (150 mL) y la capa orgánica se extrajo tres veces con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluyente para proporcionar 4-(4-clorobencil)-6-metil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 8(A) (500 mg, 84%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₁: Rt= 3,66

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

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

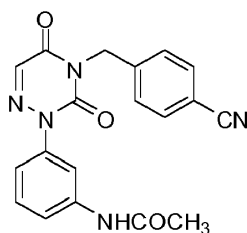
De acuerdo con el Esquema 4 Etapa 2: Una mezcla del compuesto 8(A) (100 mg, 0,39 mmoles), ácido 3-acetamidofenilborónico (107 mg, 0,59 mmoles), acetato de cobre (79 mg, 0,44 mmoles) y piridina (65 μL , 0,79 mmoles) en DMF (3 mL) se agitó a 65°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sucesivamente sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 20 g, C_{18}) utilizando Agua/ CH_3CN 6/4 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 8(B) (97 mg, 63%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₁: Rt= 4,08

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

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 9: N-(3-(4-(4-cianobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 2,05).



9(A): (Z)-2-ciano-2-(2-(3-nitrofenil)hidrazono)acetilcarbamato de etilo.

De acuerdo con el Esquema 5 Etapa 1: A una suspensión de nitoanilina (5 g, 36,2 mmoles) en HCl concentrado (9 mL) y agua (50 mL) a 0°C se le añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos una solución de nitrito de sodio (5 g, 72,4 mmoles en 200 mL de agua) la suspensión bruta de color naranja se filtró a 0°C y la sal de diazonio obtenida se añadió en porciones a lo largo de 1 hora bajo agitación vigorosa a una suspensión de 2-cianoacetato de etilo (6,22 g, 39,8 mmoles) y acetato de sodio (21,0 g, 257 mmoles) en etanol (200 mL). La mezcla de reacción se dejó reposar a 0°C durante 1h. La mezcla se filtró, se lavó con agua, después etanol frío y se secó para proporcionar (Z)-2-ciano-2-(2-(3-nitrofenil)hidrazono)acetilcarbamato 9(A) (11,0 g, 100%, 75% de pureza) en forma de un sólido de color naranja. El sólido bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rf= 0,32 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)

LC₁: Rt= 3,65

EM m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306$

9(B): 2-(3-nitrofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo.

De acuerdo con el Esquema 5 Etapa 2: El compuesto bruto 9(A) (11,0 g, 75% de pureza) se agitó con NaOH 1M (65 mL) y 200 mL de agua. La mezcla heterogénea correspondiente se agitó a temperatura ambiente. Después de 1h, se añadieron dos conjuntos adicionales de NaOH 1M (20 mL+20 mL). Después de la conversión completa, la mezcla se diluyó con EtOAc y las capas acuosas se decantaron y se acidularon sucesivamente. Las capas acuosas aciduladas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9(B) (8g , 47%) en forma de un sólido bruto de color amarillo. 9B se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC₁: Rt= 3,46

EM m/z (ES) [M-H]⁻ = 258

9(C): 2-(3-nitrofenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 5.5.

De acuerdo con el Esquema 5 Etapa 3: El 2-(3-nitrofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo (3,8 g) se dividió sucesivamente entre 8 matraces de microondas, se diluyó con una solución acuosa de HCl (6N, 10 mL) y se irradió en un Microondas a 150°C durante 1 hora. Los sólidos de color pardo claro se combinaron, se filtraron y se secaron para proporcionar el ácido correspondiente (6,5 g, rendimiento de 76%).

LC₁: Rt= 2,08

Una solución de ácido 2-(3-nitrofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico (3g) en éter difenílico (30 mL) se sometió a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con una solución de NaOH 1M. La capa acuosa alcalina se aciduló a continuación y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se recuperó 1 g (40% rendimiento) de 2-(3-nitrofenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 9(C) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

LC₁: Rt= 2,95

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

De acuerdo con el Esquema 5 Etapa 4: A una mezcla del compuesto 9(C) (2 g, 8,54 mmoles) y 60 mL de H₂O/EtOH 50/50 y ácido acético (0,488 mL, 8,54 mmoles) se le añadió hierro (2,24 g, 40,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C. Se añadió una solución de NaOH 1M hasta pH neutro. La mezcla se filtró a través de celite. Las capas acuosas se diluyeron con EtOAc y se decantaron. Las capas orgánicas combinadas se acidularon hasta pH=2 y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,2 g (69% rendimiento) del compuesto bruto 2-(3-aminofenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna

LC₁: Rt= 1,74

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 205,2

A una solución agitada de 2-(3-aminofenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (1,2 g, 5,88 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió anhídrido acético (1,2 g, 11,8 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C. Después de 2h la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 900 mg, rendimiento de 62%, de N-(3-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 9(D) (900 mg, 62%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

LC₁: Rt= 2,23

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 247,1

9(E):N-(3-(4-(4-cianobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

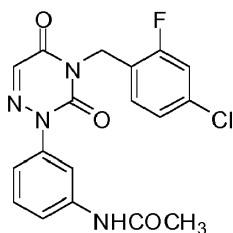
De acuerdo con el Esquema 5 Etapa 5: Una suspensión de N-(3-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (50 mg, 0,203 mmoles), bromuro de 4-cianobencilo (40 mg, 0,203 mmoles) y carbonato de potasio (31 mg, 0,223 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se agitó a 60°C durante 15h. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 10 g de SiO₂) utilizando DCM/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-cianobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 9(E) (26 mg, 35%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₁: Rt = 3,47

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 362 y (ES) [M-H]⁻ = 360.

RMN ¹H (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 10: N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 2.20).



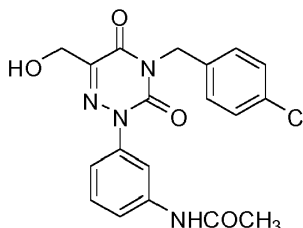
10(A): N-(3-(5-metoxi-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

- 5 De acuerdo con el Esquema 6 Etapa 1: A una solución agitada de 5-metoxi-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (1 g, 7,9 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadieron sucesivamente el ácido 3-acetamidofenilborónico (1,4 g, 7,9 mmoles), acetato de cobre(II) (1,4 g, 7,9 mmoles) y piridina (1,2 g, 7,9 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna de 70 g, CH₂Cl₂/MeOH 98/2 para proporcionar (0,493 g, 24%) de N-(3-(5-metoxi-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida
- 10 LC₁ : Rt= 2,46
EM m/z (ES) [M+H]⁺= 261,2

15 10(B): N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

- De acuerdo con el Esquema 6 Etapa 2: A una solución agitada de N-(3-(5-metoxi-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (40 mg, 0,15 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) se le añadieron 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (52 mg, 0,23 mmoles) y yoduro de sodio (46 mg, 0,31 mmoles). La mezcla se calentó irradiada a 160°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna de 5 g, CH₂Cl₂/MeOH 98/2 para proporcionar la N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 10(B) en forma de un sólido de color amarillo (13 mg, 22%).
- 20 LC₁ : Rt= 3,98
EM m/z (ES) [M+H]⁺= 389,2
pf = 184°C
RMN H¹ (DMSO-d₆), 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).

30 Ejemplo 11: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 5.14).



11(A): (Z)-2-(2-(3-acetamidofenil)hidrazono)-2-cianoacetilcarbamato de etilo.

- 35 De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 1: A una suspensión de 3-aminofenilacetamida (1,50 g, 9,9 mmoles), en HCl concentrado (2,5 mL) y agua (11 mL) a 0°C se le añadió gota a gota a lo largo de 30 min una solución de nitrito de sodio (1,38 g, 19,9 mmoles) en agua (20 mL). La suspensión bruta de color naranja se agitó a 0°C y la sal de diazonio obtenida se añadió en porciones a lo largo de 1 hora bajo agitación vigorosa a una suspensión preparada a partir del compuesto de N-cianoacetiluretano (1,71 g, 10,9 mmoles) y acetato de sodio (5,82 g, 70,9 mmoles) en etanol (37 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h. La mezcla resultante de color pardo se filtró sucesivamente, se lavó con agua, etanol frío, Et₂O y se secó para proporcionar la hidrazona de (Z)-2-ciano-2-(2-(3-acetamidofenil)hidrazono)acetilcarbamato de etilo 11(A) (3,18 g, 99%).
- 40

45 11(B): N-(3-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida. De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 2: Una mezcla del compuesto 11(A) (3,18 g, 9,9 mmoles) en agua (10 mL) e hidróxido de sodio (0,40 g, 9,9 mmoles) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El precipitado se secó a vacío para proporcionar N-(3-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 11(B) (1,9 g, 69%) en forma de un sólido de color naranja.

LC₁: Rt= 2,75
EM m/z (ES) [M-H]⁻ = 270

11(C): N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 3: Una suspensión de 11(B) (500 mg, 1,8 mmoles), bromuro de 4-clorobencilo (455 mg, 2,2 mmoles) y carbonato de potasio (510 mg, 3,7 mmoles) en CH₃CN (10 mL) se agitó durante 12h a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 100 mL de agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna AIT Flashmart precargada con 50 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH (98/2) como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 11(C) (460 mg, 63%) en forma de un sólido de color beige.

11(D): ácido 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico.

De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 4: Una mezcla del compuesto 11(C) (2,00 g, 5,1 mmoles) y ácido clorhídrico al 33% (30 mL) se agitó a reflujo durante 3h. El disolvente se eliminó, se concentró a presión reducida y a continuación el residuo bruto se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ (50ml). La capa acuosa se aciduló (pH=4) con ácido acético (pH=4) y la mezcla de reacción se filtró para proporcionar ácido 4-(4-clorobencil)-2-(3-aminofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico (1,65 g, 88%) en forma de un sólido de color beige.

A una solución del ácido clorobencil)-2-(3-aminofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico (1,65 g) en THF (50 mL) se le añadió cloruro de acetilo (751 µL, 10,4 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó con agua (2 mL) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-clorobencil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico 11(D) (1,70 g, 98%) en forma de un sólido de color beige.

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

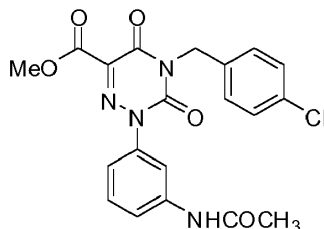
De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 5: A una solución de 11(D) (380 mg, 0,92 mmoles), y diisopropiletilamina (189 µL, 1,1 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloroformiato de etilo (101 µL, 1,06 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1h, después se trató gota a gota con una solución de borohidruro de sodio (90 mg, 2,38 mmoles) en agua (2 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se sofocó lentamente con una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL). La capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 20 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 97/3 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 11(E) (32 mg, 9%) en forma de un sólido de color blanco.

LC₂: Rt= 2,07

EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 400,8

RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 12: 4-(4-Clorobencil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxilato de metilo (Compuesto final 5.17).



De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 5: A una solución de ácido 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico 11(D) (80 mg, 0,19 mmoles) en MeOH (3 mL) se le añadió gota a gota a 0°C una solución de trimetilsilildiazometano 2M (1,3 mL, 2,70 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se diluyó con 100 mL de una solución saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna AIT Flashmart precargada con 7 g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró adicionalmente con éter diisopropílico y se filtró para proporcionar 4-(4-clorobencil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-

1,2,4-triazino-6-carboxilato de metilo (35 mg, 42%) en forma de un sólido de color beige.

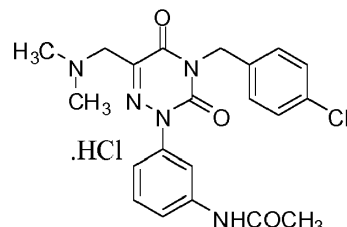
LC₁ : Rt= 3,95

EM m/z (ES) [M+H]⁺= 428,0

pf = 193°C

5 RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 7,84 (1H, s ancho), 7,45 (5H, m), 7,3 (3H, m), 5,15 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,2 (3H, s).

Ejemplo 13: hidrocloreto de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 5.15).



10

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

De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 6: A una solución de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (500 mg, 1,25 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió tribromuro de fósforo (176 µL, 1,87 mmoles) gota a gota y la mezcla se sometió a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de una solución saturada de NaHCO₃ (200 mL) y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (200 mL). Las capas orgánicas se combinaron para secarlas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(bromometil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 13(A) (540 mg, 93%) en forma de un sólido de color amarillo.

20

13(B): hidrocloreto de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 7: Una solución de 13(A) (60 mg, 0,13 mmoles), (1 mL), y dimetilamina 2 M (en metanol, 23 µL, 0,65 mmoles) en DMF (1 mL) se irradió a 80°C bajo irradiación de microondas durante 5 min. La mezcla se diluyó con 50 mL de una solución saturada de NaHCO₃, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sucesivamente sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 5g de SiO₂) utilizando CH₂Cl₂/MeOH 95/5 como eluyente para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno 1 N (2 mL). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar la sal de HCl hidrocloreto N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 13(B) (17 mg, 28%) en forma de un sólido de color beige.

35

LC₂ : Rt= 1,74

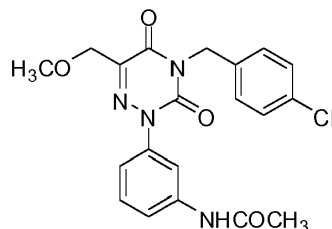
EM m/z (ES) [M+H]⁺= 427,9

pf = 143°C

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 10,27 (1H, s ancho), 10,09 (1H, s ancho), 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).

40

Ejemplo 14: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (Compuesto final 5.16).



45

14(A): N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(yodometil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 6: Una mezcla de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(bromometil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (200 mg, 0,43 mmoles) y yoduro de sodio (97 mg, 0,65 mmoles) en acetona (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y la capa acuosa se

extrajo dos veces con 100 mL de DCM. La capa orgánica se combinó y se secó sucesivamente sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(yodometil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 14(A) (220mg) en forma de un sólido de color blanco. El producto del título se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional alguna.

LC₂: Rt= 2,69

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

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

De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 7: A una solución refrigerada de 14(A) (220 mg, 0,43 mmoles) en DMF (2 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota a 0°C metóxido de sodio 2M (in metanol, 215 μL , 0,43 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sucesivamente sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 25 g, C_{18}) utilizando agua/ CH_3CN 6/4 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida 14(B) (16 mg, 9%) en forma de un sólido de color amarillo.

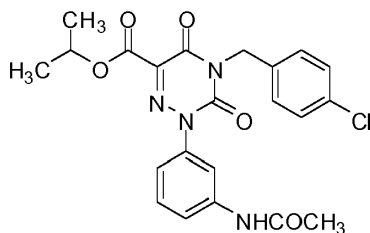
LC₂: Rt= 2,36

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

pf = 97°C

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 10,15 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 15: 2-(3-Acetamidofenil)-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxilato de isopropilo (Compuesto final 5.18).



De acuerdo con el Esquema 7 Etapa 5: Una mezcla de ácido 4-(4-clorobencil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxílico 7,6 (100 mg, 0,24 mmoles), alcohol isopropílico (3 mL) y ácido sulfúrico (2 gotas) se calentó a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron selectivamente sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 7g de SiO_2) utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluyente para proporcionar 4-(4-clorobencil)-2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxilato de isopropilo (33 mg, 30%) en forma de un sólido de color beige.

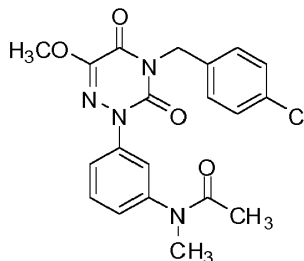
LC₂: Rt= 2,65

EM m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,0$

pf = 183°C

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 10,19 (1H, s ancho), 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).

Ejemplo 16: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida (Compuesto final 4.133).



De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 1: A una solución de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (70 mg, 0,17 mmoles) en THF (3 mL) se le añadió en porciones a 0°C hidruro

de sodio (55%) 11 mg, 0,26 mmoles). La suspensión se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota yoduro de metilo (87 μ l, 1,40 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con 100 mL de una solución saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron para que se secaran sucesivamente sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 10 g de SiO_2) utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1 como eluyente para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida (54 mg, 75%) en forma de un sólido de color blanco.

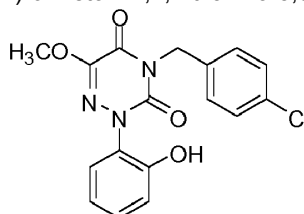
LC₁ : Rt= 4,09

EM m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 414,0

pf = 157°C

RMN ^1H (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).

Ejemplo 17: 4-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (Compuesto final 4.143).



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

De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 1: A una solución de 4-(4-clorobencil)-6-bromo-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (150 mg, 0,35 mmoles) en DCM (2 ml) enfriada a -78°C se le añadió gota a gota BBr_3 (0,710 mL, 0,710 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 1h a -78°C y se sofocó con MeOH. La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Se recuperaron 131 mg (rendimiento = 90%) de 4-(4-clorobencil)-6-bromo-2-(2-hidroxifenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona en forma de un sólido de color beige que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

17(B): 4-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

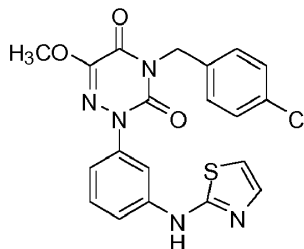
De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 2: A una solución de 4-(4-clorobencil)-6-bromo-2-(2-hidroxifenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (0,130 g, 0,32 mmoles) en DMF (3 ml) se le añadió, gota a gota, a 0°C una solución 2M de metóxido de sodio (0,32 mmoles, 0,160 ml). La mezcla se agitó 1h a 0°C. Fue necesario 1 equivalente más de una solución 2 M de metóxido de sodio para completar la conversión. A continuación la mezcla de reacción se sofocó con agua. Las capas acuosas se neutralizaron hasta pH=7 y se extrajeron con acetato de etilo (x3). La capa orgánica se combinó y se lavó sucesivamente con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna precargada de 10 g, DCM/MeOH 98/2 para proporcionar (30 mg, Rendimiento = 26%) 30 mg (Rendimiento = 26%) de 4-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 4.143 se recuperaron en forma de un sólido de color blanco.

LC₂ : Rt= 2,45

pf = 164-165°C

RMN ^1H (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).

Ejemplo 18: 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (Compuesto final 4.144).



18(A): 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 1: Una mezcla de N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida (500 mg, 1,24 mmoles) en una solución 6N de HCl (10 mL) y THF (10 mL) se agitó a

reflujo durante 3 horas. El THF se evaporó y la capa acuosa se alcalinizó con una solución saturada de NaHCO_3 ; hasta pH neutro. La capa acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se combinaron para lavarlas sucesivamente con agua, después con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Se formó el azeotropo del producto bruto con acetonitrilo para proporcionar 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona en forma de un sólido de color beige (423 mg, 94,5%).

18(B): 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

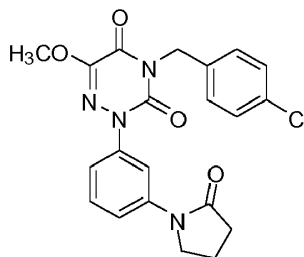
De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 2: A una solución de 2-(3-Aminofenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (125 mg, 0,34 mmoles) en etanol (10ml) se le añadió bromotiazol (124 μL , 1,4 mmoles) y 5 mL de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se sofocó y se neutralizó con NaHCO_3 sat. y se extrajo en acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El sólido oleoso bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna precargada de 10 g, ciclohexano/acetato de etilo 70/30 para proporcionar 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 4.144 (10 mg (Rendimiento = 6,5%) en forma de un sólido de color blanco.

LC_2 : $\text{Rt} = 2,82$

pf = $176-178^\circ\text{C}$

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (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).

Ejemplo 19: 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (Compuesto final 4.145).



De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 2: A una solución de 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (100 mg, 0,27 mmoles) (1 mL) y NEt_3 (78 μL , 0,55 mmoles) en DMF se le añadió cloruro de bromobutirilo (36 μL , 0,30 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas, a continuación se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice precargada (10 g) 8:2 ciclohexano/acetato de etilo 80/20 para proporcionar 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 4.145 en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 5%).

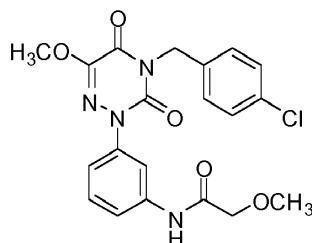
LC_2 : $\text{Rt} = 2,64$

EM m/z (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,0$

pf = $91-93^\circ\text{C}$

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (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).

Ejemplo 20: N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida (Compuesto final 4.141).



De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 2: Una mezcla de 2-(3-aminofenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (100 mg, 0,28 mmoles), DMF (4 mL), diisopropiletilamina (95 μL , 0,56 mmoles) y cloruro de metoxiacetilo (30 μL , 0,33 mmoles) se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con 50 mL de una solución saturada de carbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron para secarlas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (columna Merck Flashmart precargada con 15 g de SiO_2) utilizando AcOEt /ciclohexano 4/6 como

eluyente para proporcionar un sólido de color beige. El sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida 4,141 (84 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco.

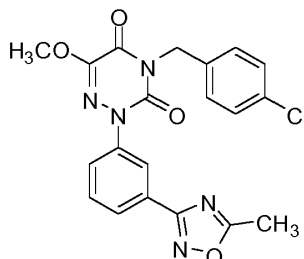
LC₂ : Rt= 2,48

5 EM m/z (ES) [M+H]⁺ = 431,0

pf = 143°C

RMN H¹ (CDCl₃), δ (ppm): 10,1 (1H, s ancho), 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)

10 Ejemplo 21: 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona
(Compuesto final 4,146).



21(A): 3-(4-(4-clorobencil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo.

15 De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 3: A una solución de 6-bromo-4-(4-clorobencil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (0,600 g, 1,9 mmoles) en DCM (8 ml) se le añadieron ácido 3-cianofenilborónico (0,42 g, 2,8 mmoles), acetato de cobre(II) (0,069 g, 0,38 mmoles), piridina (0,3 g, 3,8 mmoles) y N-óxido de piridina (0,2 g, 2,1 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna precargada con 30 g, ciclohexano/acetato de etilo 85/15 para proporcionar 3-(4-(4-clorobencil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo (300 mg, 38%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 21(B): 3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo.

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 4: A una solución agitada de 3-(4-(4-clorobencil)-6-bromo-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo (0,300 g, 0,72 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió, gota a gota, a 0°C, una solución 2 M de metóxido de sodio (0,72 mmoles, 0,359 ml). La mezcla se agitó 1 hora a 0°C después se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna precargada de 10 g, DCM 100%. Se recuperaron 150 mg (Rendimiento = 57%) de 3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo y se utilizaron para la siguiente etapa.

21(C): (Z)-3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N'-hidroxibenzamidina.

De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 1: A una solución agitada de 3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo (150 mg, 0,41 mmoles) en etanol (5 ml) se le añadió hidroxilamina (0,100 ml de una solución al 50% en agua, 1,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró para proporcionar (Z)-3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N'-hidroxibenzamidina (150 mg, 99%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

21(D): 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 2: Una mezcla de (Z)-3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N'-hidroxibenzamidina (150 mg, 0,4 mmoles), ortoacetato de trietilo (2 mL) y de ácido sulfúrico (1 gota) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna precargada de 10 g, ciclohexano/acetato de etilo 80/20 para proporcionar 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona 4,146 (40 mg, Rendimiento = 25%) en forma de un sólido de color blanco.

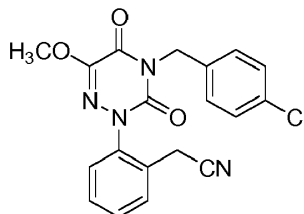
LC₂ : Rt= 2,88

EM m/z (ES) $[M+H]^+ = 426,0$

pf = 163-165°C

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 8,27 (1H, s ancho), 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)

5 Ejemplo 22: 2-(2-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrilo (Compuesto final 4.167).



10 22(A): 6-bromo-4-(4-clorobencil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 3: A una solución de 6-bromo-4-(4-clorobencil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (0,400 g, 1,3 mmoles) en DMF (8 mL) se le añadieron ácido 2-(hidroximetil)fenilborónico (0,29 g, 1,9 mmoles), acetato de cobre(II) (0,23 g, 1,3 mmoles) y piridina (0,20 g, 2,5 mmoles) y la mezcla se dejó agitando durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado formado se filtró, se lavó primero con agua y a continuación con éter dietílico. Se recuperaron 330 mg (Rendimiento = 62%) de 6-bromo-4-(4-clorobencil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona. El producto fue suficientemente puro para utilizarlo sin purificación alguna.

20 22(B): 4-(4-clorobencil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

De acuerdo con el Esquema 2 Etapa 4: A una solución agitada de 6-bromo-4-(4-clorobencil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (0,330 g, 0,79 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió, gota a gota, a 0°C, una solución 2 M de metóxido de sodio (0,79 mmoles, 0,40 mL). La mezcla se agitó 1 hora a 0°C, a continuación se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, después con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se recuperaron 270 mg (Rendimiento = 92,5%) de 4-(4-clorobencil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona. El producto fue suficientemente puro para utilizarlo en la siguiente etapa sin purificación alguna.

30 22(C): 2-(2-(bromometil)fenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona.

De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 1: A una solución agitada de 4-(4-clorobencil)-2-(2-(hidroximetil)fenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (70 mg, 0,19 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se le añadió tribromuro de fósforo (76 mg, 0,28 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar 70 mg (Rendimiento = 86%) de 2-(2-(bromometil)fenil)-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona. El producto fue suficientemente puro para utilizarlo en la siguiente etapa sin purificación alguna.

40 22(D): 2-(2-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrilo.

De acuerdo con el Esquema 9 Etapa 2: Una mezcla de 4-(4-clorobencil)-2-(2-(bromometil)fenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona (70 mg, 0,16 mmoles) en DMF (2 mL) y cianuro de potasio (31 mg, 0,13 mmoles) se agitó a 20°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, columna precargada de 10 g, DCM/MeOH 99/1 para proporcionar 2-(2-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetonitrilo 4,167 (50 mg, Rendimiento = 81%) en forma de un aceite de color blanco.

LC₂: Rt= 2,63

EM m/z (ES) $[M+H]^+ = 383,0$

RMN 1H ($DMSO-d_6$), 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)

Los compuestos de las siguiente Tablas se han sintetizado de acuerdo con los ejemplos previos, según se indica en la columna como "Núm. de Exp.". Los compuestos señalados con el asterisco se han ilustrado en los Ejemplos. Los compuestos 1.01 a 1.07 inclusive con E = -CN no son compuestos de Fórmula general III como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 1:

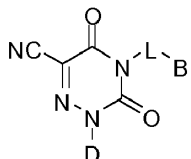
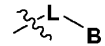
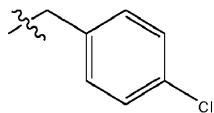
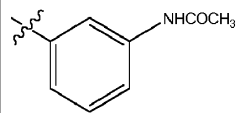
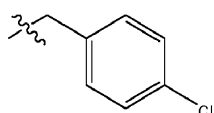
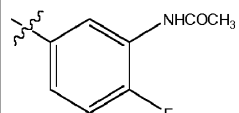
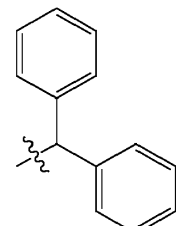
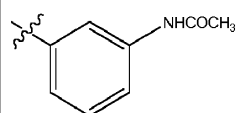
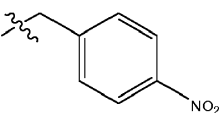
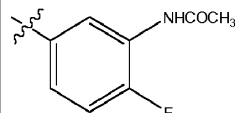
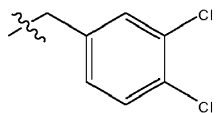
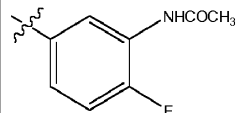
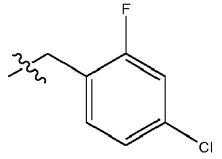
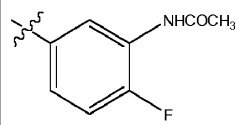
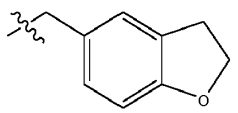
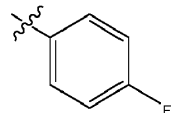
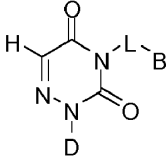
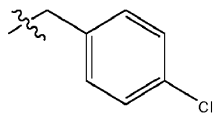
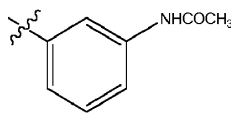
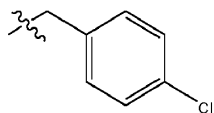
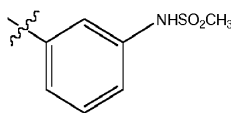
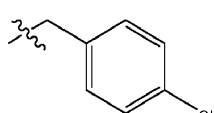
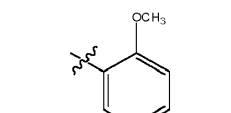
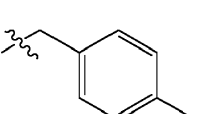
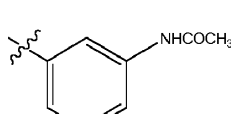
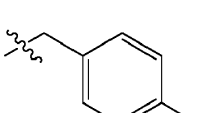
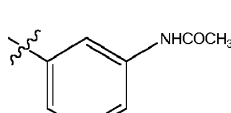
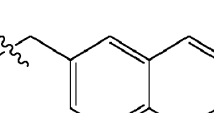
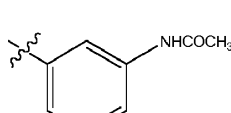
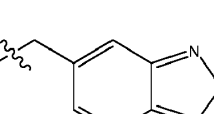
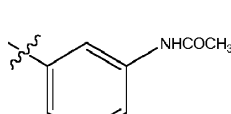
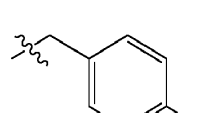
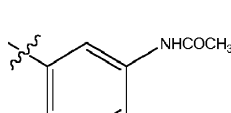
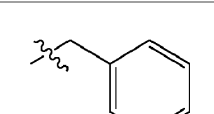
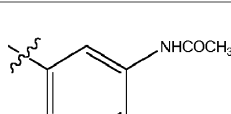
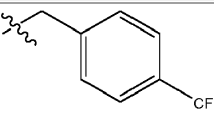
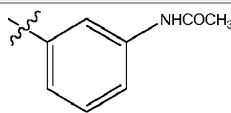
			
Núm. de Compuesto	Núm. de Exp.		
1.01*	1.01		
1.02	1.01		
1.03	1.01		
1.04	1.01		
1.05	1.01		
1.06	1.01		
1.07	1.01		

Tabla 2:

			
Núm. de Compuesto	Núm. de Exp.		
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		

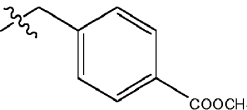
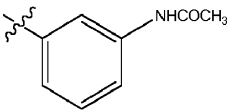
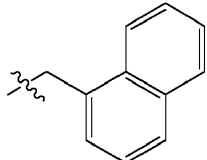
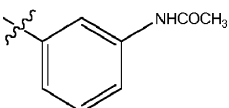
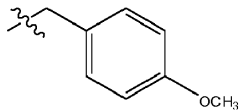
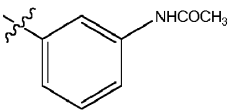
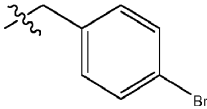
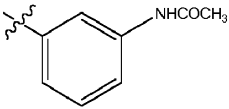
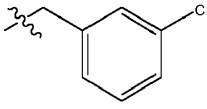
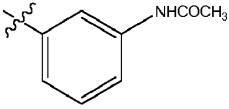
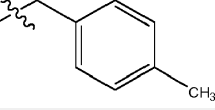
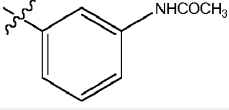
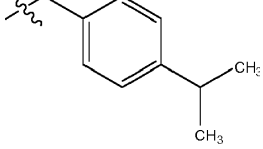
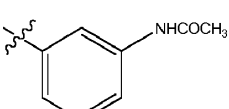
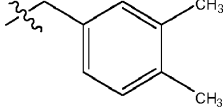
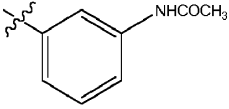
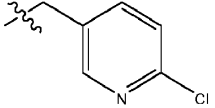
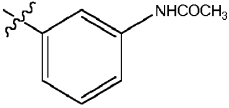
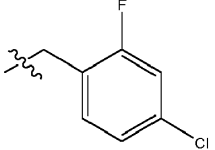
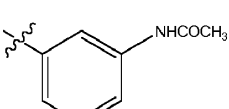
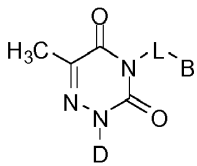
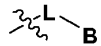
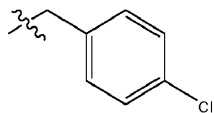
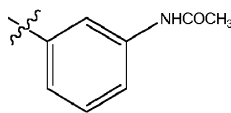
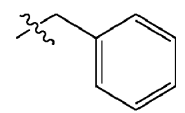
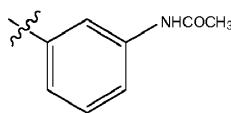
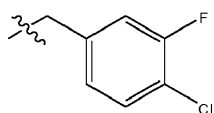
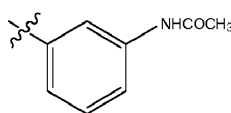
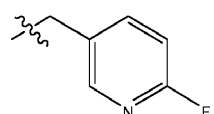
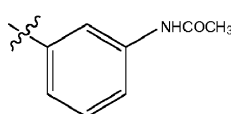
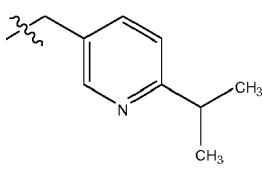
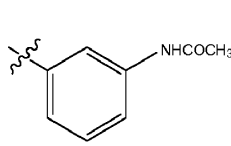
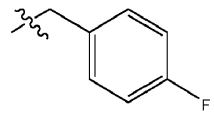
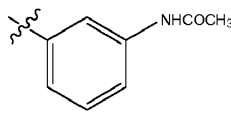
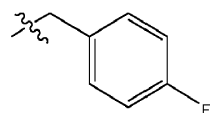
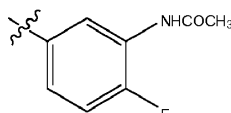
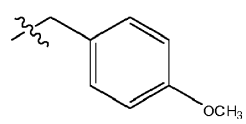
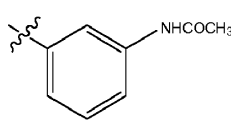
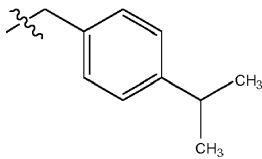
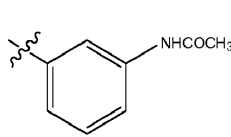
2.11	2.05		
2.12	2.05		
2.13	2.05		
2.14	2.05		
2.15	2.05		
2.16	2.05		
2.17	2.05		
2.18	2.05		
2.19	2.05		
2.20*	2.20		

Tabla 3:

			
Núm. de Compuesto	Núm. de Exp.		
3.01*	3.01		
3.02	3.01		
3.03	3.01		
3.04	3.01		
3.05	3.01		
3.06	3.01		
3.07	3.01		
3.08	3.01		
3.09	3.01		

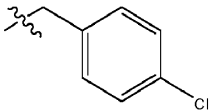
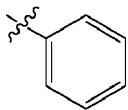
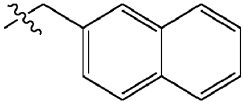
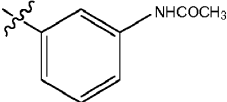
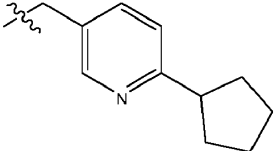
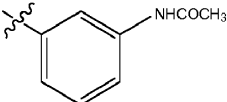
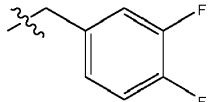
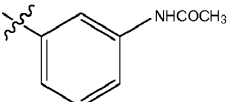
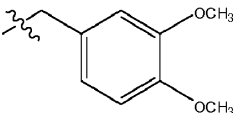
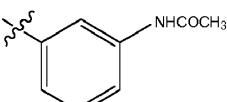
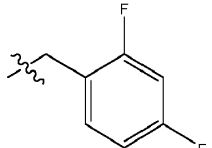
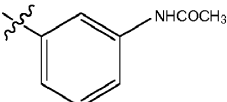
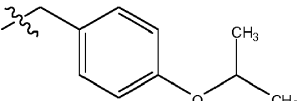
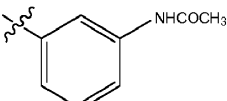
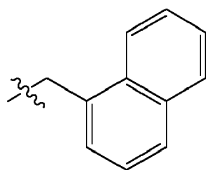
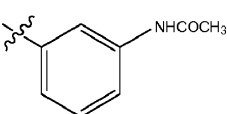
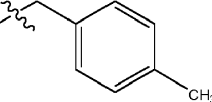
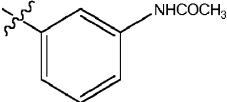
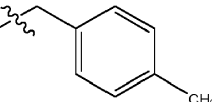
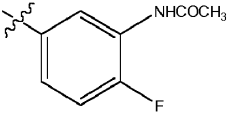
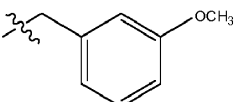
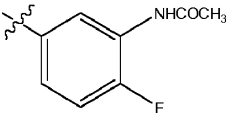
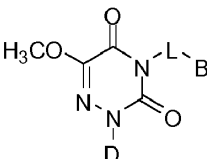
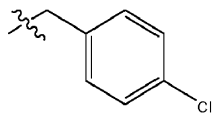
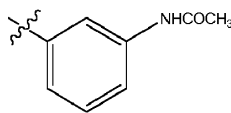
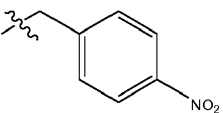
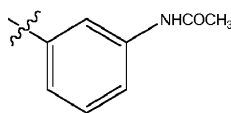
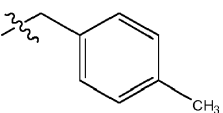
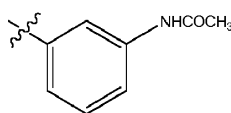
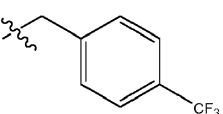
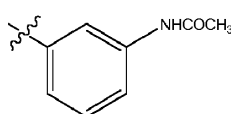
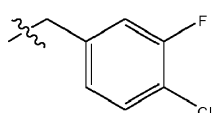
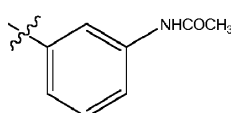
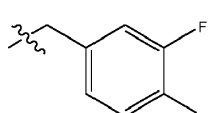
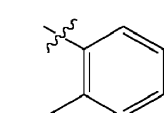
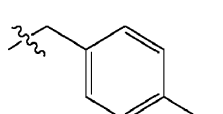
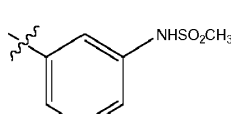
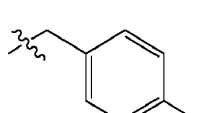
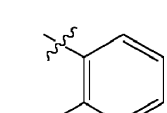
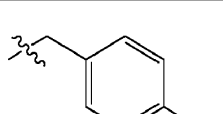
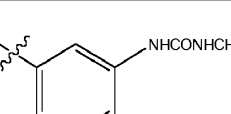
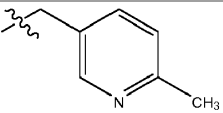
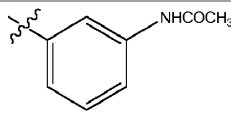
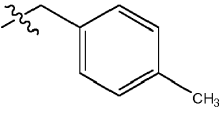
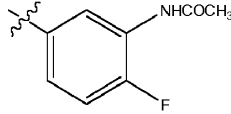
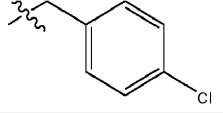
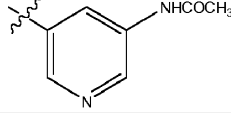
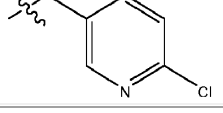
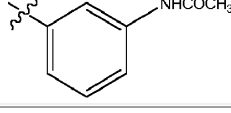
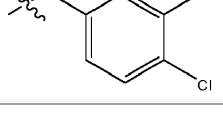
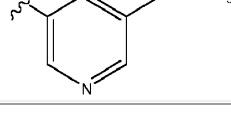
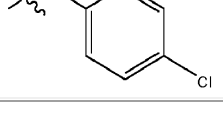
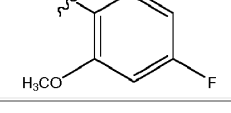
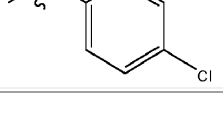
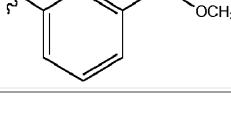
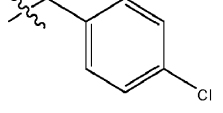
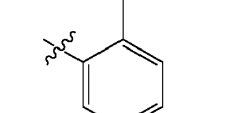
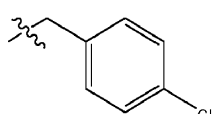
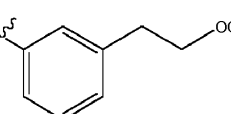
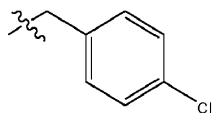
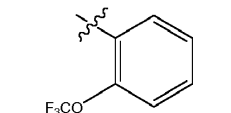
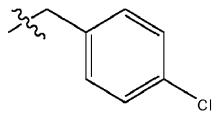
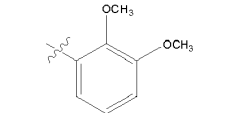
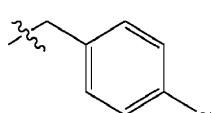
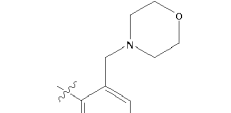
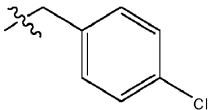
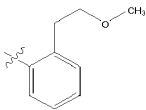
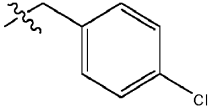
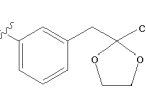
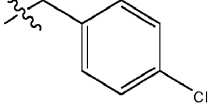
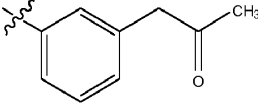
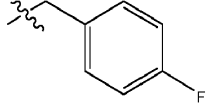
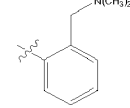
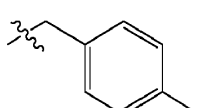
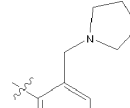
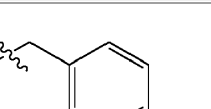
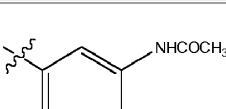
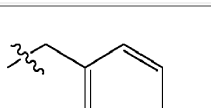
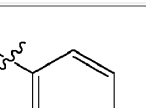
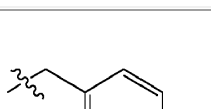
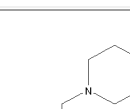
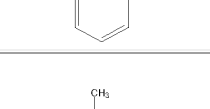
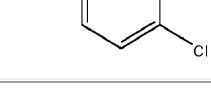
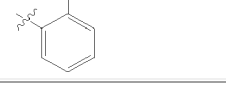
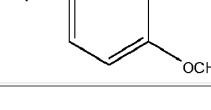
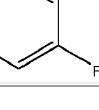
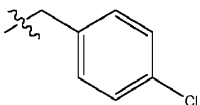
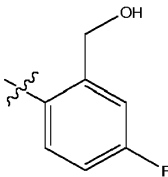
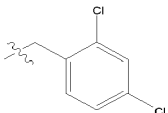
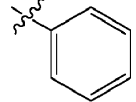
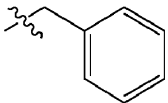
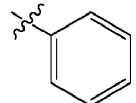
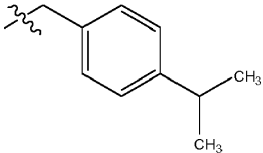
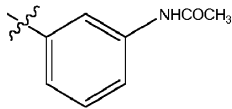
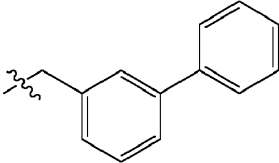
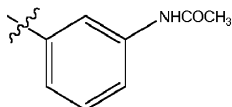
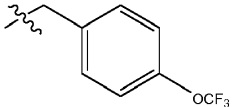
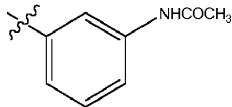
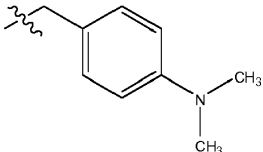
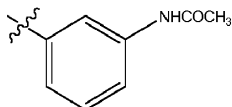
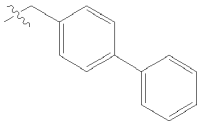
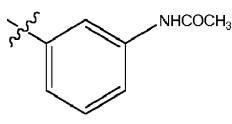
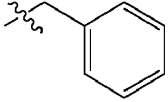
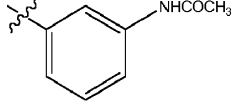
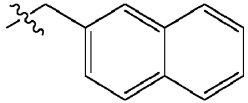
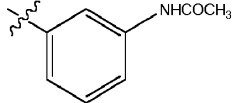
3.10	3.01		
3.11	3.01		
3.12	3.01		
3.13	3.01		
3.14	3.01		
3.15	3.01		
3.16	3.01		
3.17	3.01		
3.18	3.01		
3.19	3.01		
3.20	3.01		

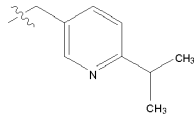
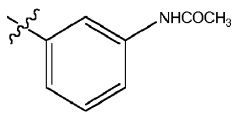
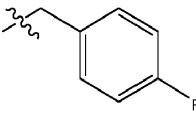
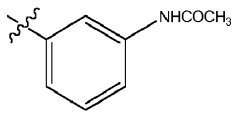
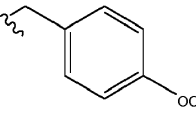
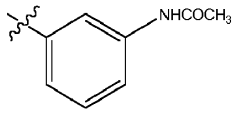
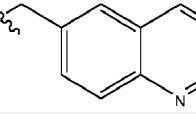
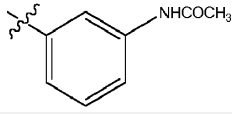
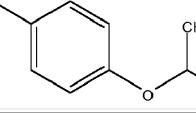
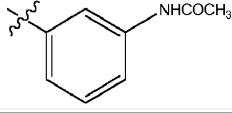
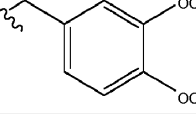
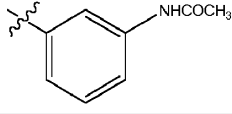
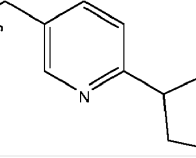
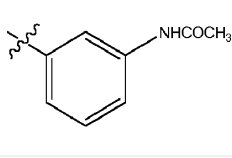
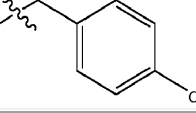
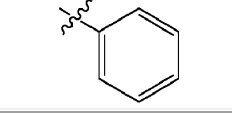
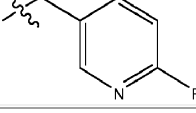
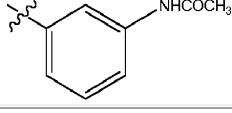
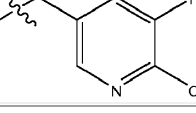
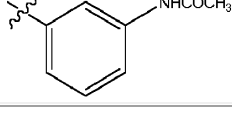
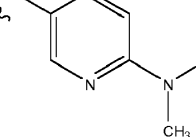
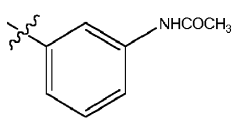
Tabla 4:

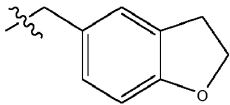
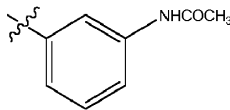
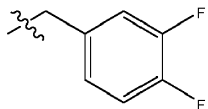
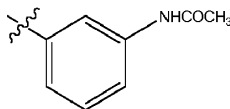
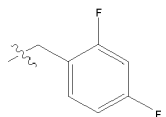
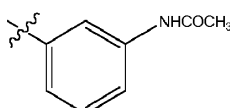
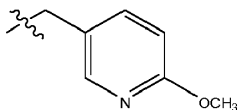
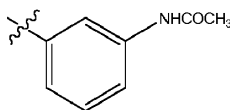
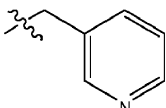
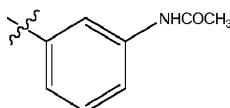
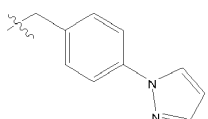
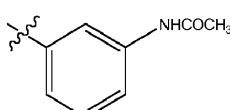
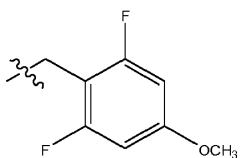
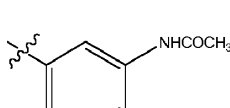
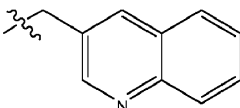
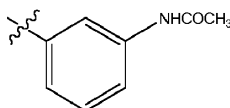
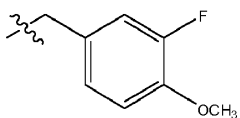
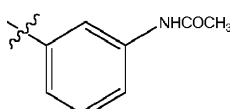
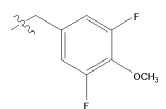
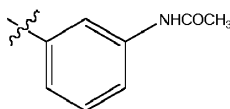
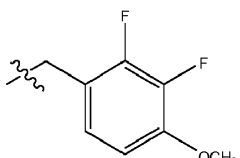
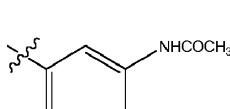
			
Núm. de Compuesto	Núm. de Exp.		
4.01 *	4.01		
4.02	4.01		
4.03	4.01		
4.04	4.01		
4.05	4.01		
4.06	4.01		
4.07	4.01		
4.08	4.01		
4.09	4.01		
4.10	4.01		

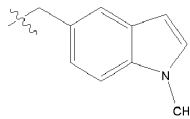
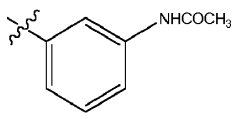
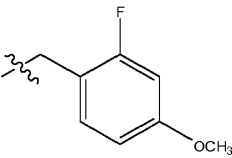
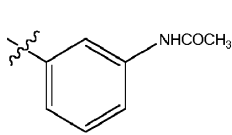
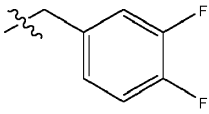
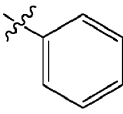
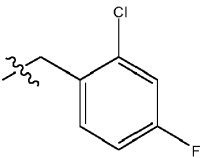
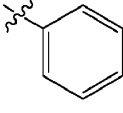
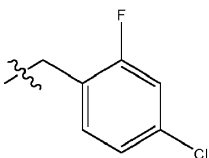
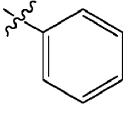
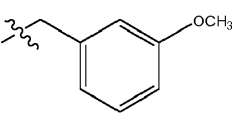
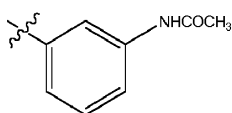
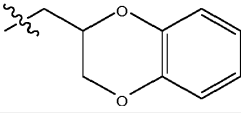
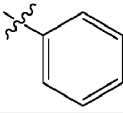
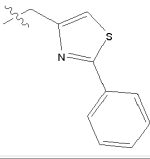
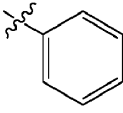
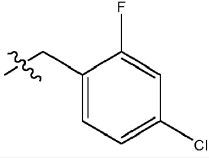
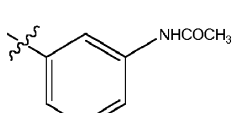
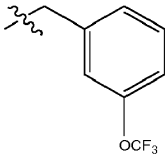
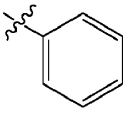
4.11	4.01		
4.12	4.01		
4.13	4.01		
4.14	4.01		
4.15	4.01		
4.16	4.01		
4.17	4.01		
4.18	4.01		
4.19	4.01		
4.20	4.01		
4.21	4.01		

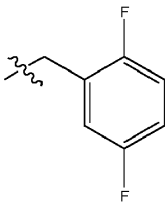
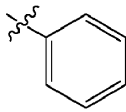
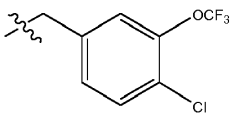
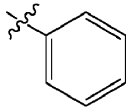
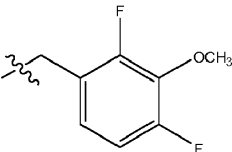
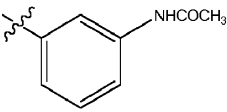
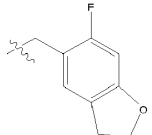
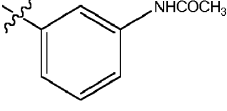
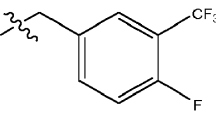
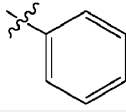
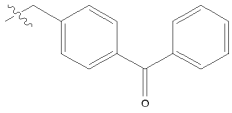
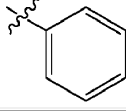
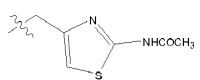
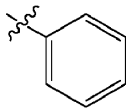
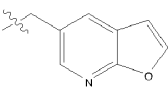
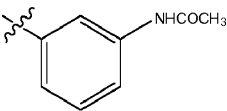
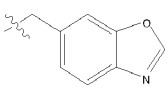
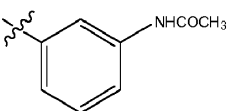
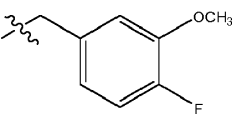
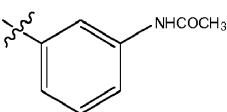
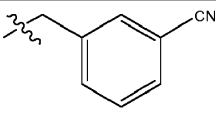
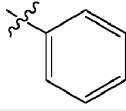
4.22	4.01		
4.23	4.01		
4.24	4.01		
4.25	4.01		
4.26	4.01		
4.27	4.01		
4.28	4.01		
4.29	4.01		
4.30	4.01		
4.31	4.01		
4.32	4.01		

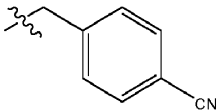
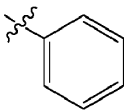
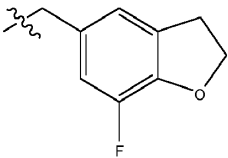
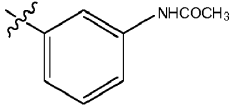
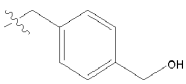
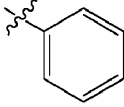
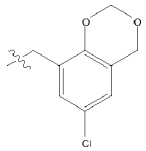
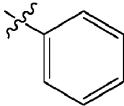
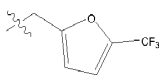
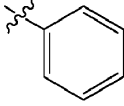
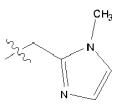
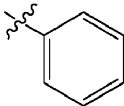
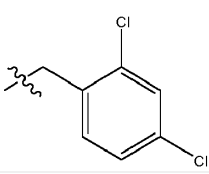
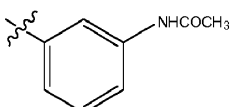
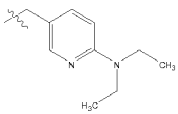
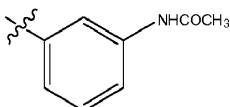
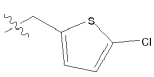
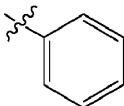
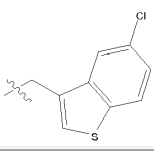
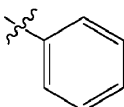
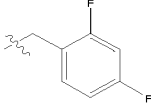
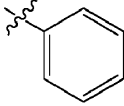
4.33	4.01		
4.34	4.01		
4.35	4.01		
4.36*	4.36		
4.37	4.36		
4.38	4.36		
4.39	4.36		
4.40	4.36		
4.41	4.36		
4.42	4.36		

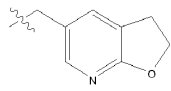
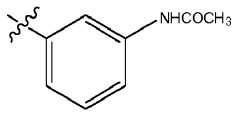
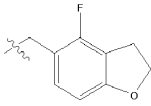
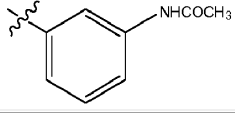
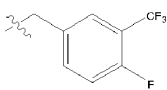
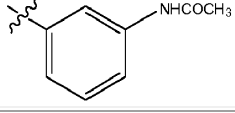
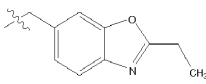
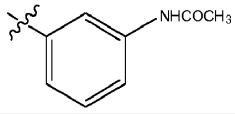
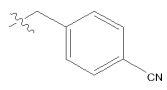
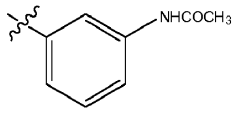
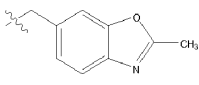
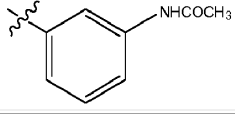
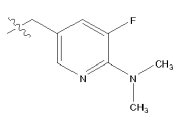
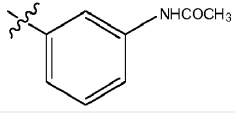
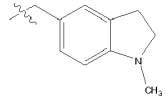
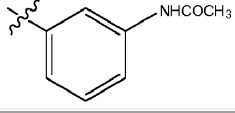
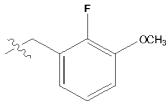
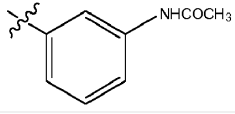
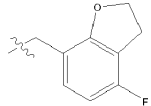
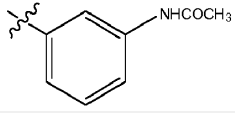
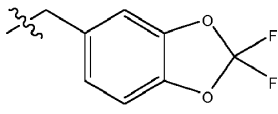
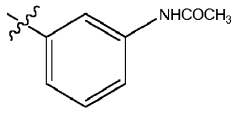
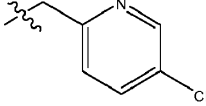
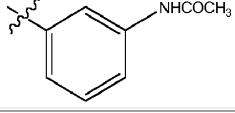
4.43	4.36		
4.44	4.36		
4.45	4.36		
4.46	4.36		
4.47	4.36		
4.48	4.36		
4.49	4.36		
4.50	4.36		
4.51	4.36		
4.52	4.36		
4.53	4.36		

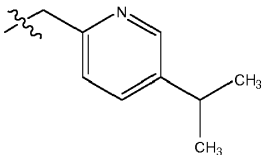
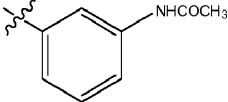
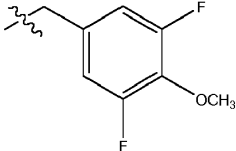
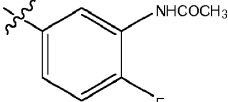
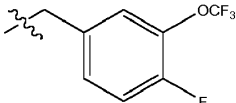
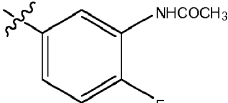
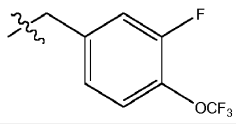
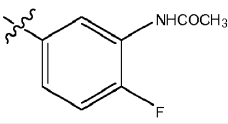
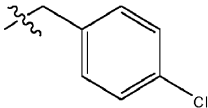
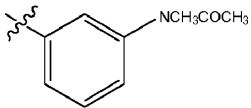
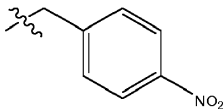
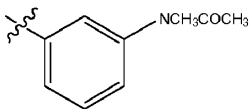
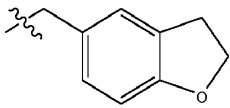
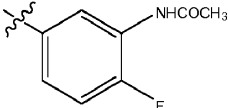
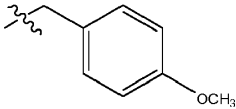
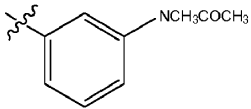
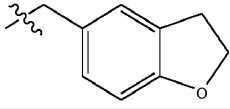
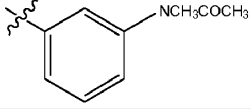
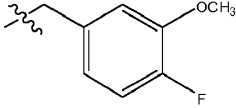
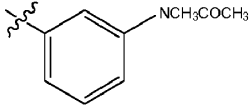
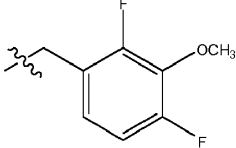
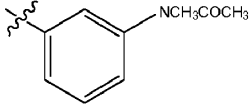
4.54	4.36		
4.55	4.36		
4.56	4.36		
4.57	4.36		
4.58	4.36		
4.59	4.36		
4.60	4.36		
4.61	4.36		
4.62	4.36		
4.63	4.36		
4.64	4.36		

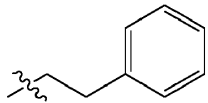
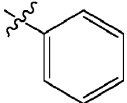
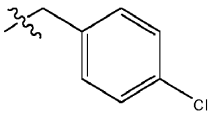
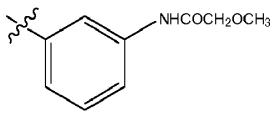
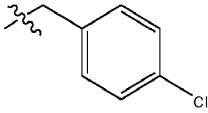
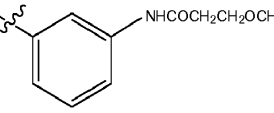
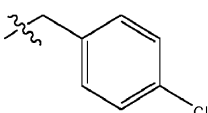
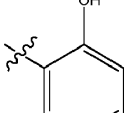
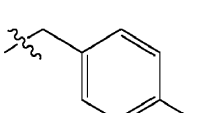
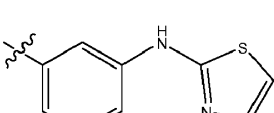
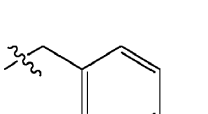
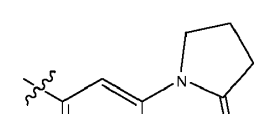
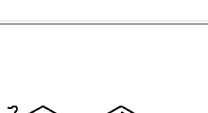
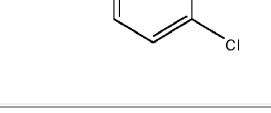
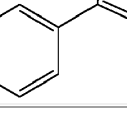
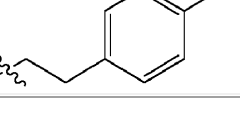
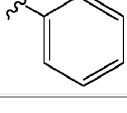
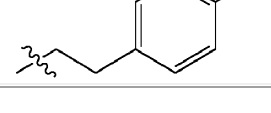
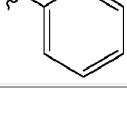
4.65	4.36		
4.66	4.36		
4.67	4.36		
4.68	4.36		
4.69	4.36		
4.80	4.36		
4.90	4.36		
4.91	4.36		
4.92	4.36		
4.93	4.36		

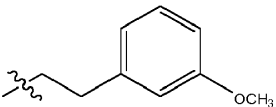
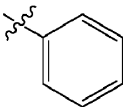
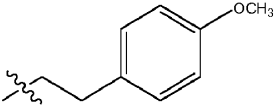
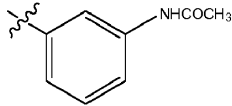
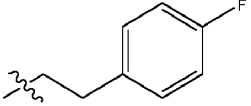
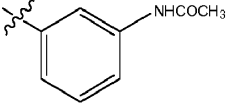
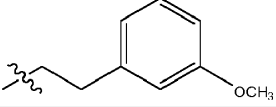
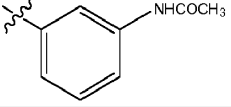
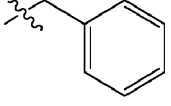
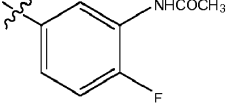
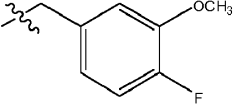
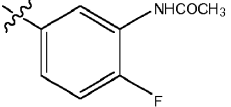
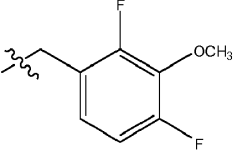
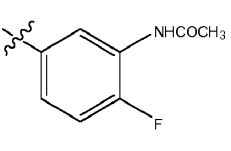
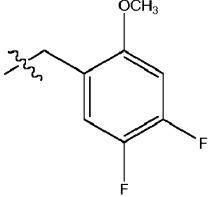
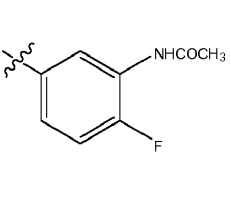
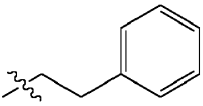
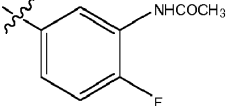
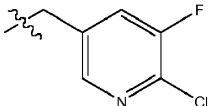
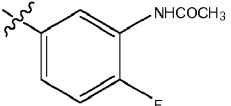
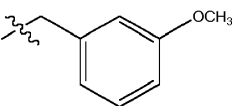
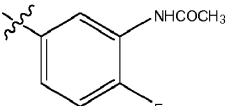
4.94	4.36		
4.95	4.36		
4.96	4.36		
4.97	4.36		
4.98	4.36		
4.99	4.36		
4.100	4.36		
4.101	4.36		
4.102	4.36		
4.103	4.36		
4.104	4.36		

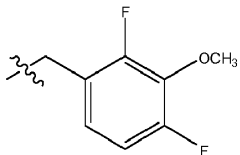
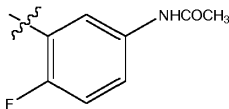
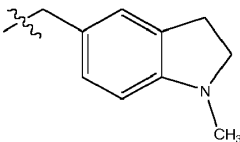
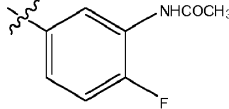
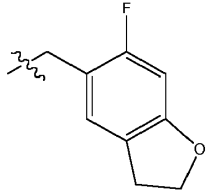
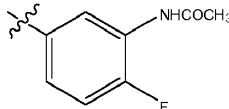
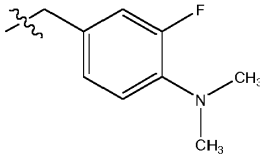
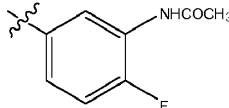
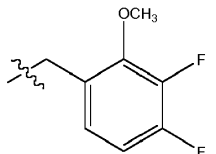
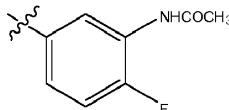
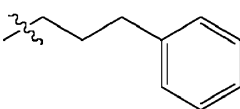
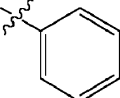
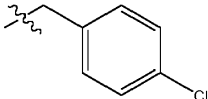
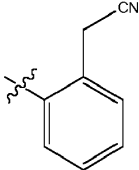
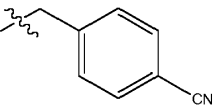
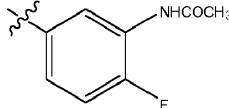
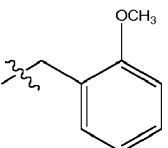
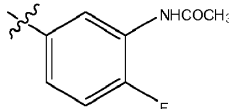
4.105	4.36		
4.106	4.36		
4.107	4.36		
4.108	4.36		
4.109	4.36		
4.110	4.36		
4.111	4.36		
4.112	4.36		
4.113	4.36		
4.114	4.36		
4.115	4.36		

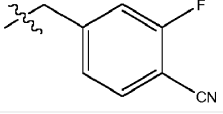
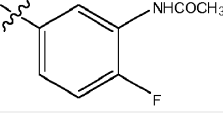
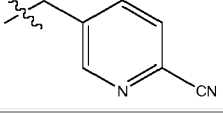
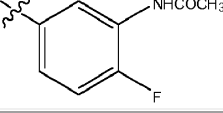
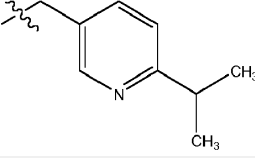
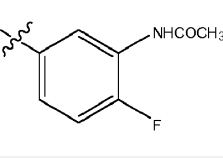
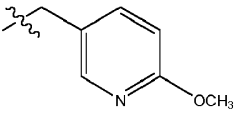
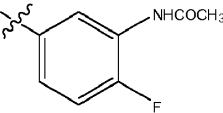
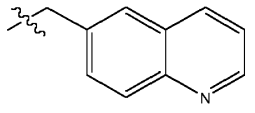
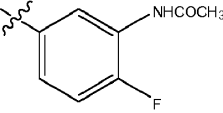
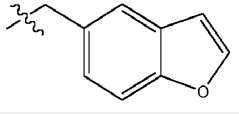
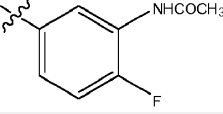
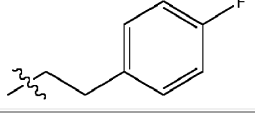
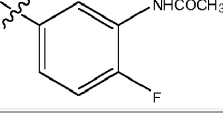
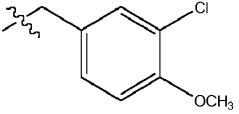
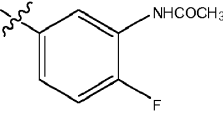
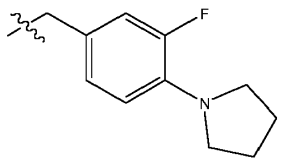
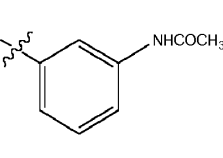
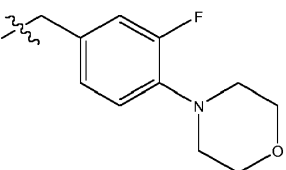
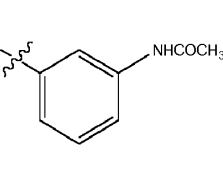
4.116	4.36		
4.117	4.36		
4.118	4.36		
4.119	4.36		
4.120	4.36		
4.121	4.36		
4.122	4.36		
4.124	4.36		
4.125	4.36		
4.126	4.36		
4.127 *	4.127		
4.128	4.127		

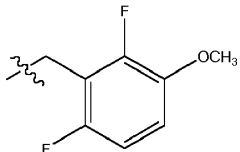
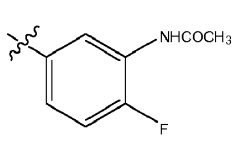
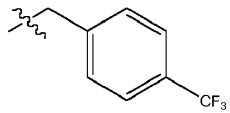
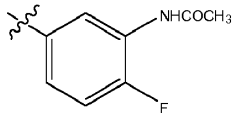
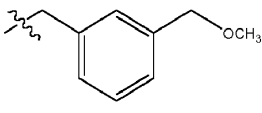
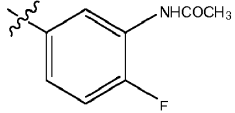
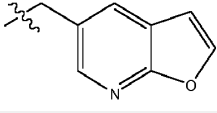
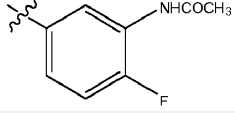
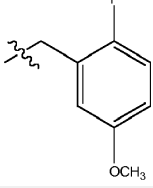
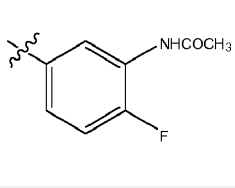
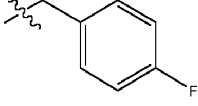
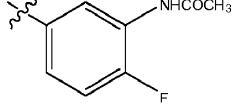
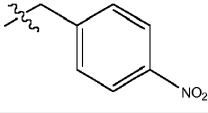
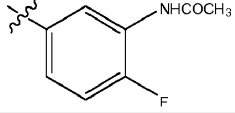
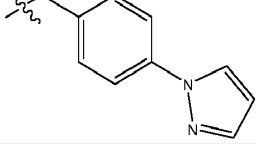
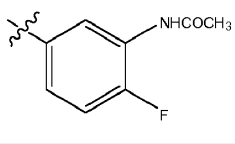
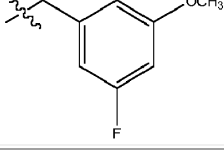
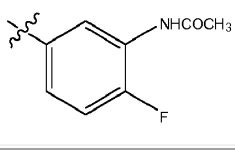
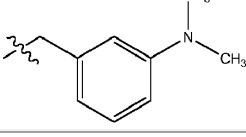
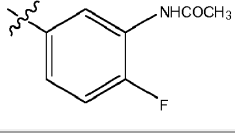
4.129	4.127		
4.130	4.36		
4.131	4.36		
4.132	4.36		
4.133*	4.133		
4.134	4.133		
4.135	4.36		
4.136	4.133		
4.137	4.133		
4.138	4.133		
4.139	4.133		

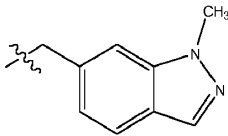
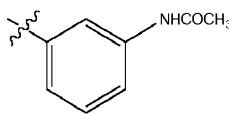
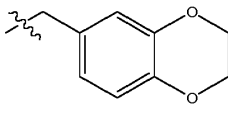
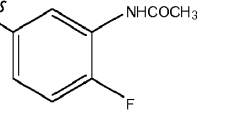
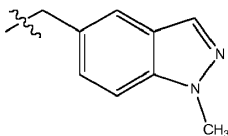
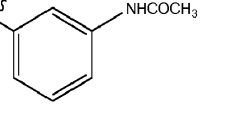
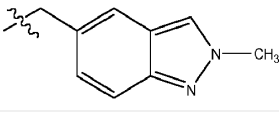
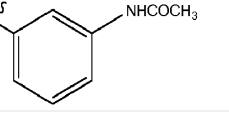
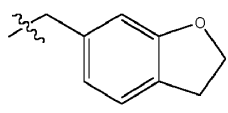
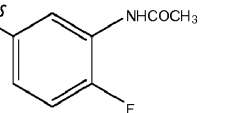
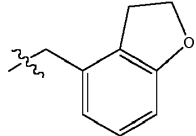
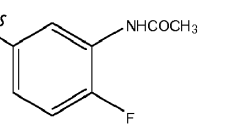
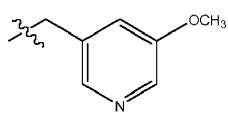
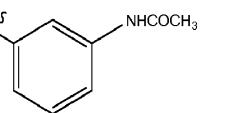
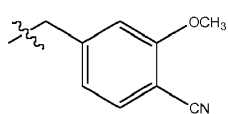
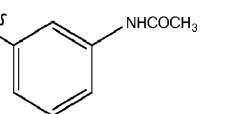
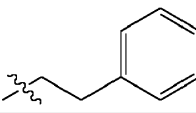
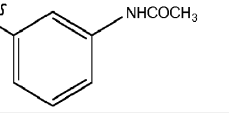
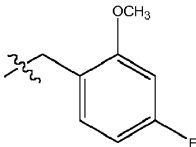
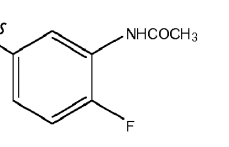
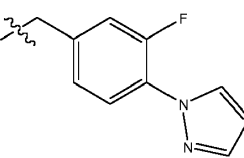
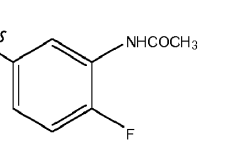
4.140	4.36		
4.141*	4.141		
4.142	4.141		
4.143*	4.143		
4.144*	4.144		
4.145*	4.145		
4.146*	4.146		
4.147	4.36		
4.148	4.36		
4.149	4.36		

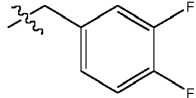
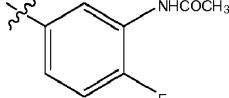
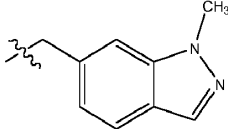
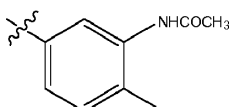
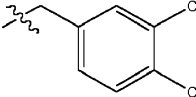
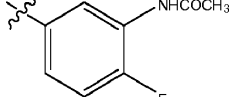
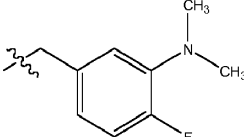
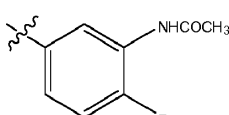
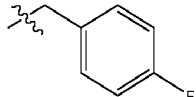
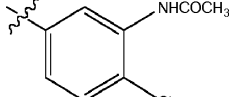
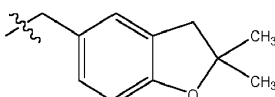
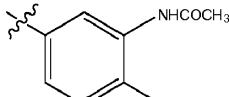
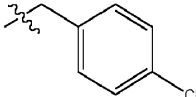
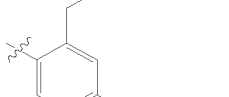
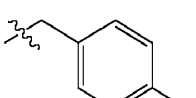
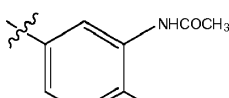
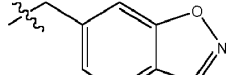
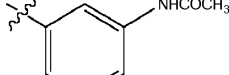
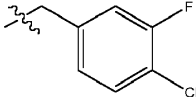
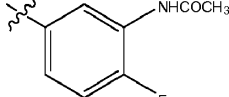
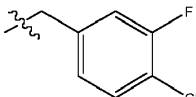
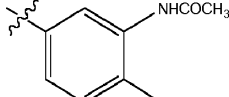
4.150	4.36		
4.151	4.36		
4.152	4.36		
4.153	4.36		
4.154	4.36		
4.155	4.36		
4.156	4.36		
4.157	4.36		
4.158	4.36		
4.159	4.36		
4.160	4.36		

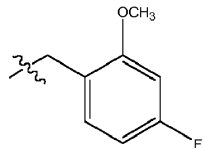
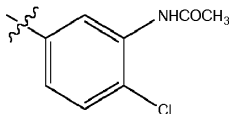
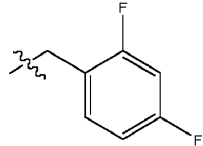
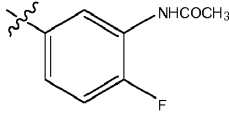
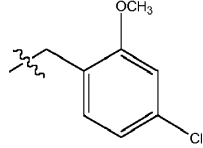
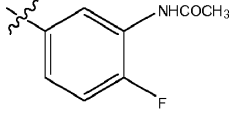
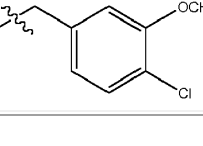
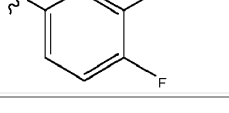
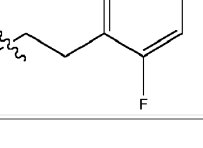
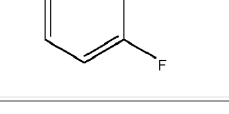
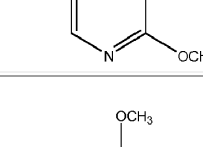
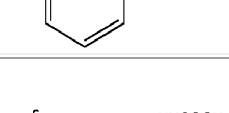
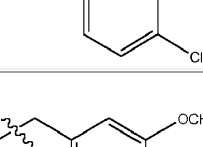
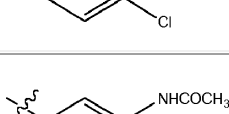
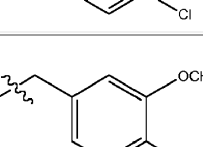
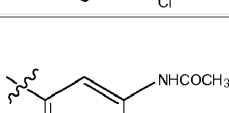
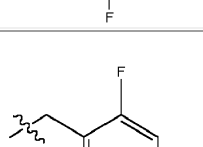
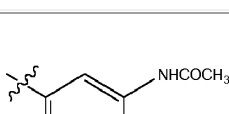
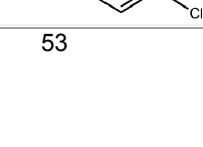
4.161	4.36		
4.162	4.36		
4.163	4.36		
4.164	4.36		
4.165	4.36		
4.166	4.36		
4.167*	4.167		
4.168	4.36		
4.169	4.36		

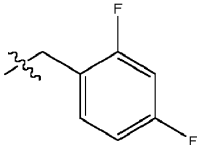
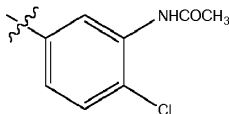
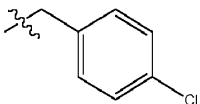
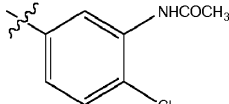
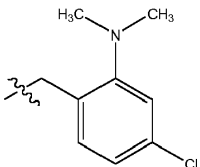
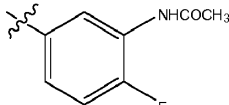
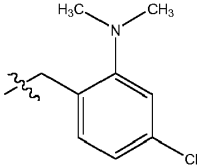
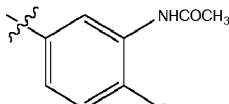
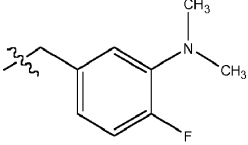
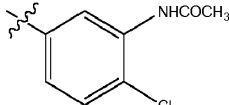
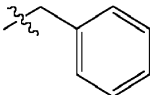
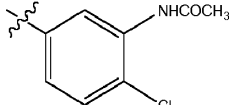
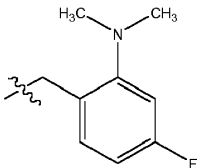
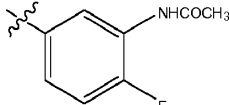
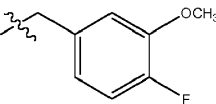
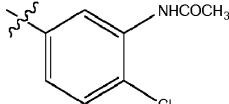
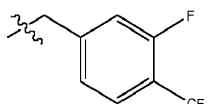
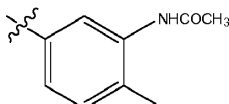
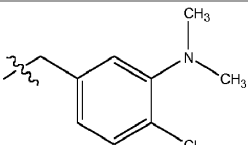
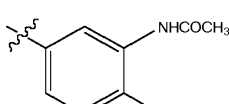
4.170	4.36		
4.171	4.36		
4.172	4.36		
4.173	4.36		
4.174	4.36		
4.175	4.36		
4.176	4.36		
4.177	4.36		
4.178	4.36		
4.179	4.36		

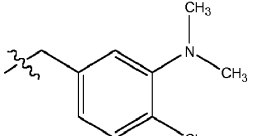
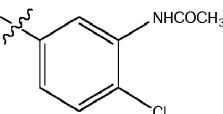
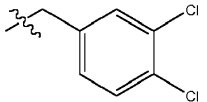
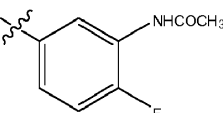
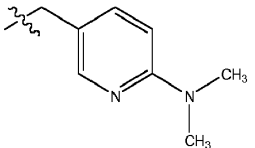
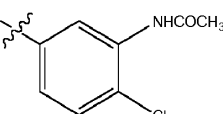
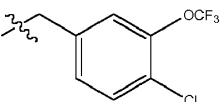
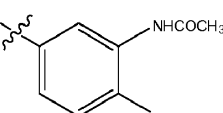
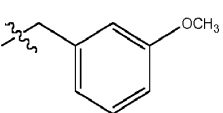
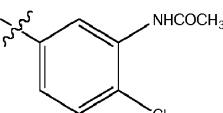
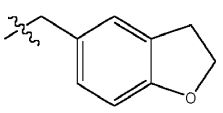
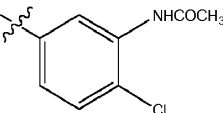
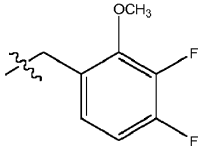
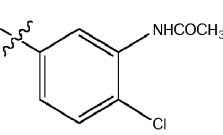
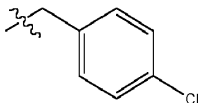
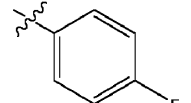
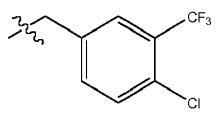
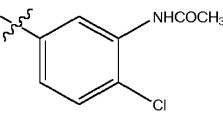
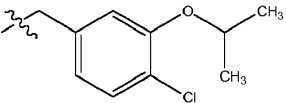
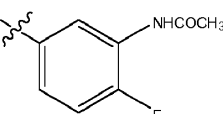
4.180	4.36		
4.181	4.36		
4.182	4.36		
4.183	4.36		
4.184	4.36		
4.185	4.36		
4.186	4.36		
4.187	4.36		
4.188	4.36		
4.189	4.36		

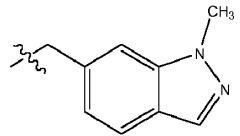
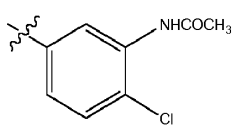
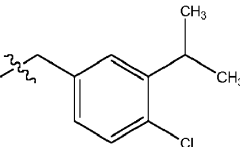
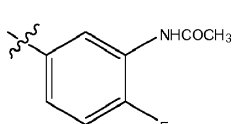
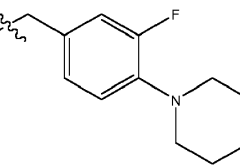
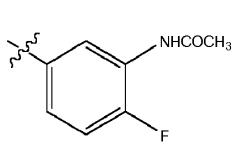
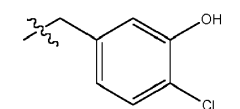
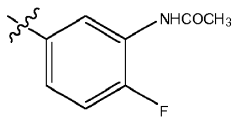
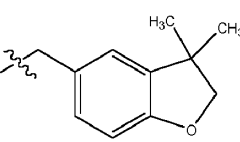
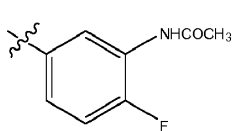
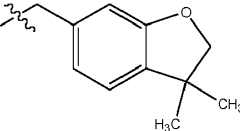
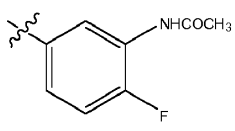
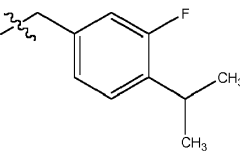
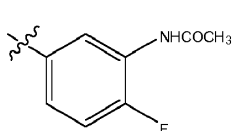
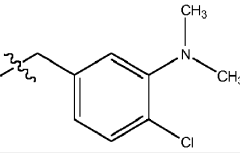
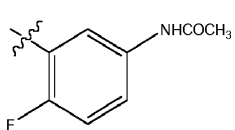
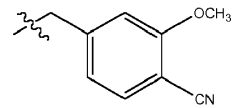
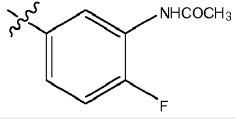
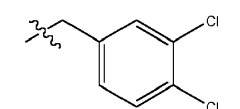
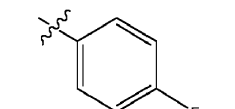
4.190	4.36		
4.191	4.36		
4.192	4.36		
4.193	4.36		
4.194	4.36		
4.195	4.36		
4.196	4.36		
4.197	4.36		
4.198	4.36		
4.199	4.36		
4.200	4.36		

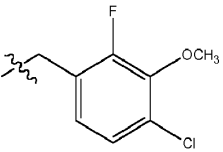
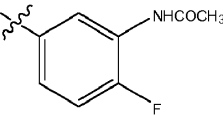
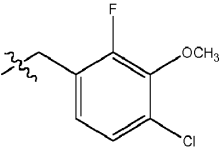
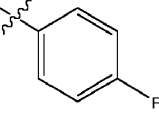
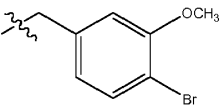
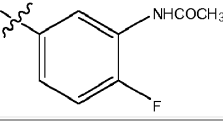
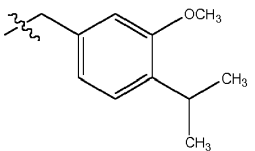
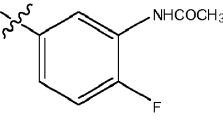
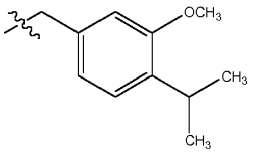
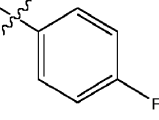
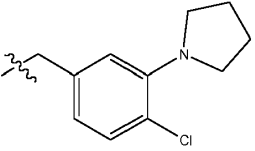
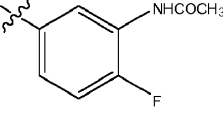
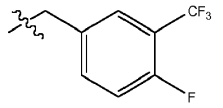
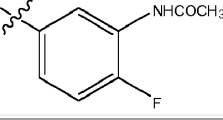
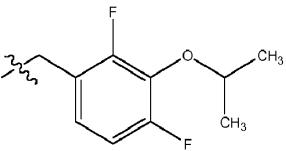
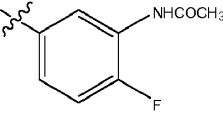
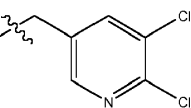
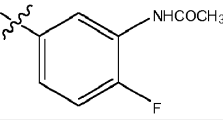
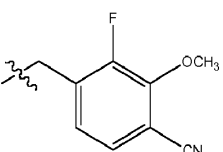
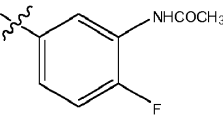
4.201	4.36		
4.202	4.36		
4.203	4.127		
4.204	4.36		
4.205	4.36		
4.206	4.36		
4.207	4.167		
4.208	4.36		
4.209	4.36		
4.210	4.127		
4.211	4.36		

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		
4.229	4.36		
4.230	4.211		
4.231	4.127		

4.232	4.36		
4.233	4.36		
4.234	4.36		
4.235	4.36		
4.236	4.36		
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		

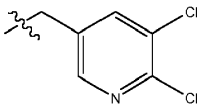
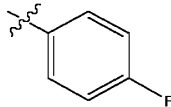
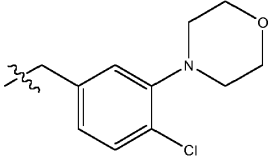
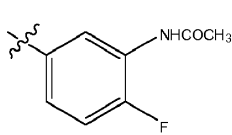
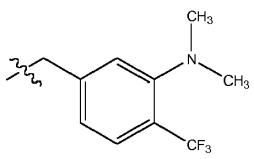
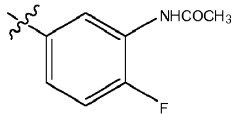
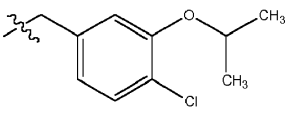
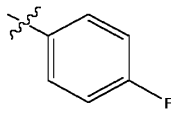
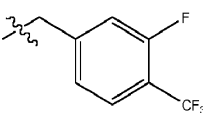
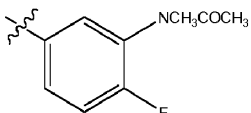
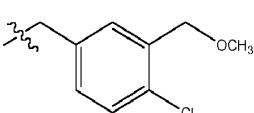
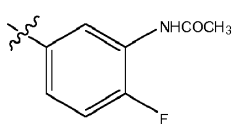
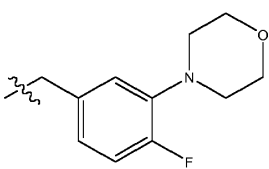
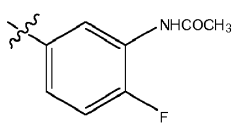
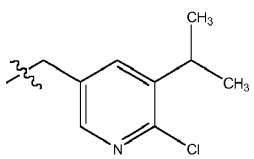
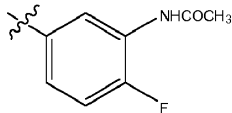
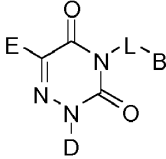
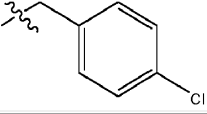
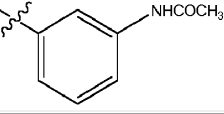
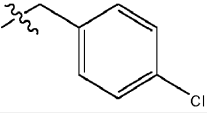
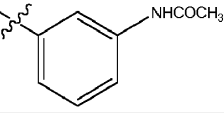
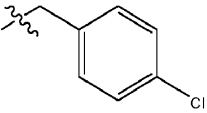
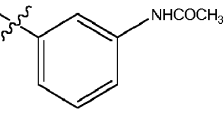
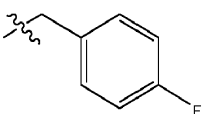
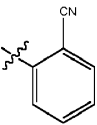
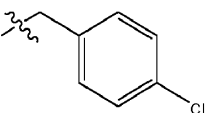
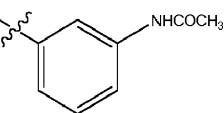
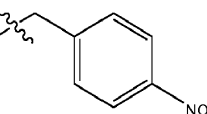
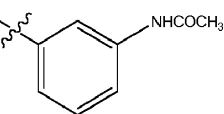
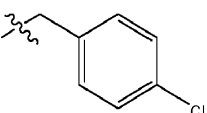
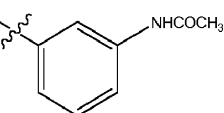
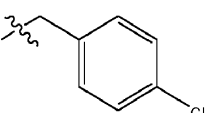
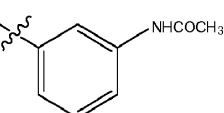
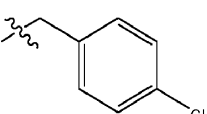
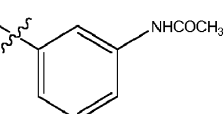
4.262	4.36		
4.263	4.36		
4.264	4.36		
4.265	4.36		
4.266	4.133		
4.267	4.36		
4.268	4.36		
4.269	4.36		

Tabla 5:

				
E no es H. CN. CH ₃ o OCH ₃				
Núm. de Compuesto	Núm. de Exp.	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	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-		
5.06	4.01	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		
5.07	4.01	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		
5.08	4.01	CH ₃ NH-		
5.09	4.01	CH ₃ CH ₂ O-		

5.10	4.01	Br-		
5.11	4.01	(CH ₃) ₂ CHO-		
5.12	4.01	Br-		
5.13*	5.13	(CH ₃) ₂ N-		
5.14*	5.14			
5.15*	5.15			
5.16*	5.16			
5.17*	5.17			
5.18*	5.18			
5.19	4.01	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		

Datos fisicoquímicos

5 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Brucker a 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz) Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete). Los LCEM se registraron en un sistema Waters Micromass ZQ 2996 mediante las siguientes condiciones.

10 Método LC₁:

Columna de acero inoxidable de 3,0*50 mm cargada con 3,5 µm XTerra RP C-18; velocidad de flujo 1 mL/min; fase móvil: fase A = ácido fórmico al 0,1% en agua, fase B = ácido fórmico al 0,07% en acetonitrilo. 0-0,5min (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%); Matriz de Diodos para la detección UV: 200-400 nm; Volumen de inyección: 10 µL.

5

Método LC₂:

Columna de acero inoxidable de 4,6*30mm cargada con 1,8µm Zorbax SB C-18; velocidad de flujo 1,5 mL/min; fase móvil: fase A = ácido fórmico al 0,05% en agua, fase B = ácido fórmico al 0,05% en acetonitrilo. 0-3,5 min (A: 0%, B: 10%), 3,5-3,7 min (A: 0%, B: 100%), 3,8-4,5 min (A: 90%, B: 10%); Temperatura del horno: 30°C ±1°C; Matriz de Diodos para la detección UV: 200-400nm; Volumen de inyección: 10 µL.

10

Todos los espectros se tomaron bajo métodos de ionización por electrospray (ESI).

15 EM :

Fuente

Voltaje * capilaridad = 3,31 (kV)

* cono= 30 (V)

* extracción= 6 (V)

20

* lente RF = 0,9 (V)

Temperatura * temperatura de la fuente = 140°C

* temperatura de desolvatación = 300°C

Flujo de gas (N₂):

25

Desolvatación= 250 (L/hora)

Cono= 50 (L/hora)

La mayoría de las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice Macherey-Nagel de 0,25 mm (60F-2254), se visualizaron con luz UV. La cromatografía en columna instantánea se realizó sobre gel de sílice (malla 220-440, Fluka). La determinación del punto de fusión se realizó en un aparato B-540. Los compuestos 1.01 a 1.07 inclusive con E = -CN no son compuestos de Fórmula general III como se define en las reivindicaciones adjuntas.

30

Tabla 6:

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
1.01	196	-	394,0	1	4,35	Sólido de color amarillo
1.02	127-128	-	412,0	1	4,43	Sólido de color blanco
1.03	118-119	-	436,0	1	4,50	Sólido de color amarillo
1.04	228-229	-	423,0	1	4,05	Sólido de color amarillo
1.05	176-177	448,0	446,0	1	4,51	Sólido de color amarillo
1.06	135-136	432,0	430,0	1	4,31	Sólido de color amarillo
1.07	85-91	-	-	2	2,78	Sólido de color amarillo
2.01	171-172	371,0	369,0	1	4,02	Sólido de color amarillo
2.02	-	-	405,0	1	4,11	Sólido de color blanco
2.03	-	344,0	-	1	4,51	Aceite de color beige
2.04	229-230	382,0	380,0	1	3,64	Sólido de color blanco
2.05	184-185	362,0	360,0	1	3,47	Sólido de color blanco
2.06	189-190	387,0	385,0	1	4,08	Sólido de color blanco
2.07	163-164	379,0	377,0	1	3,60	Sólido de color blanco
2.08	135-138	355,3	-	1	3,71	Sólido de color amarillo
2.09	80-81	337,0	335,0	1	3,61	Sólido de color amarillo
2.10	80-82	405,2	-	1	4,06	Sólido de color amarillo
2.11	92-93	395,3	-	1	3,58	Sólido de color amarillo

ES 2 572 610 T3

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
2.12	96-97	387,2	-	1	4,04	Sólido de color amarillo
2.13	85-86	367,2	-	1	3,62	Sólido de color amarillo
2.14	168-169	415,0	413,0	1	4,0	Sólido de color amarillo
2.15	160-161	371,0	369,0	1	3,90	Sólido de color blanco
2.16	195-196	351,0	349,0	1	3,85	Sólido de color blanco
2.17	135-136	379,0	377,0	1	4,32	Sólido de color blanco
2.18	-	365,0	363,0	1	4,05	Aceite incoloro
2.19	-	372,0	370,0	1	3,29	Sólido de color blanco
2.20	184	389,2		1	3,98	Sólido de color amarillo
3.01	168	384,0	-	1	4,08	Sólido de color blanco
3.02	204-206	351,1	-	2	2,23	Sólido de color blanco
3.03	147-148	402,9	400,9	2	2,49	Sólido de color blanco
3.04	180-181	370,0	368,0	2	1,91	Sólido de color blanco
3.05	191-193	394,1	-	2	1,49	Sólido de color blanco
3.06	162	369,1	-	2	2,29	Sólido de color blanco
3.07	128-130	387	-	2	2,31	Sólido de color blanco
3.08	165	381,1	-	2	2,23	Sólido de color blanco
3.09	155	393,0	-	2	2,74	Sólido de color blanco
3.10	98-99	328,1	-	2	2,94	Sólido de color blanco
3.11	182-184	401,1	-	2	2,61	Sólido de color blanco
3.12	169-170	420,2	418,2	2	1,65	Sólido de color blanco
3.13	80-84	387,1	385,1	2	2,23	Sólido de color blanco
3.14	90-92	411,1	-	2	2,02	Sólido de color blanco
3.15	172-174	387,0	-	2	2,29	Sólido de color blanco
3.16	190-191	409,1	407,1	2	2,52	Sólido de color blanco
3.17	150-151	401,9	399,1	2	2,50	Sólido de color blanco
3.18	172	365,0	-	1	4,01	Sólido de color blanco
3.19	185-186	383,0	381,0	2	2,44	Sólido de color blanco
3.20	134-135	399,0	397,9	2	2,26	Sólido de color blanco
4.01	190-191	400,9	-	1	3,98	Sólido de color blanco
4.02	150-151	310,0	-	1	3,67	Sólido de color blanco
4.03	190-191	381,0	-	1	3,89	Sólido de color blanco
4.04	120	434,9	-	1	4,10	Sólido de color beige
4.05	194-196	418,9	-	1	4,03	Sólido de color blanco
4.06	75	391,9	-	1	4,55	Sólido de color blanco
4.07	120	434,9	-	1	4,11	Sólido de color blanco
4.08	150-151	373,8	-	1	4,50	Sólido de color blanco
4.09	234-236	429,9	-	2	2,42	Sólido de color blanco
4.10	110	382,0	-	2	1,14	Sólido de color beige

ES 2 572 610 T3

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.11	159-160	399,0	397,0	2	2,35	Sólido de color blanco
4.12	-	-	399,9	2	2,10	Sólido de color blanco
4.13	215-216	402	400	2	1,93	Sólido de color blanco
4.14	120	419,8	-	2	2,15	Sólido de color amarillo
4.15	80	391,9	-	2	2,77	Sólido de color blanco
4.16	-	387,9	-	2	2,82	Aceite de color verde
4.17	-	387,9	-	2	2,77	Aceite incoloro
4.18	-	401,9	-	2	2,97	Aceite de color amarillo
4.19	-	427,9	-	2	3,03	Aceite incoloro
4.20	75	404,0	-	2	2,77	Sólido de color amarillo
4.21	80	443,0	-	2	2,45	Sólido de color blanco
4.22	-	402,0	-	2	2,79	Aceite de color amarillo
4.23	-	444,0	-	2	2,91	Aceite incoloro
4.24	-	400,0	-	2	2,67	Aceite incoloro
4.25	-	401,1	-	2	1,74	Aceite incoloro
4.26	-	427,1	-	2	1,87	Aceite incoloro
4.27	135	415,0	-	2	2,18	Sólido de color blanco
4.28	153-155	346,1	-	2	2,70	Sólido de color blanco
4.29	-	441,1	-	2	2,08	Aceite incoloro
4.30	-	445,2	-	2	1,97	Aceite incoloro
4.31	181	433,0	-	2	2,21	Sólido de color blanco
4.32	-	369,0	-	2	2,64	Aceite de color amarillo
4.33	-	391,9	-	2	2,41	Aceite de color blanco
4.34	192-194	377,9	-	2	3,00	Sólido de color blanco
4.35	143-144	310,0	-	2	2,62	Sólido de color blanco
4.36	-	409,0	407,0	2	2,62	Sólido de color amarillo
4.37	119	443,0	441,0	2	2,64	Sólido de color pardo
4.38	131	451,0	449,0	2	2,53	Sólido de color pardo
4.39	130-131	410	408	2	1,70	Sólido de color amarillo
4.40	>290	443	441	2	2,64	Sólido de color pardo
4.41	174-175	-	365,1	2	2,15	Sólido de color blanco
4.42	-	415,0	-	2	2,46	Sólido de color blanco
4.43	158	410,0	-	2	1,59	Sólido de color blanco
4.44	195-196	385,1	383,1	2	2,21	Sólido de color blanco
4.45	159-161	397,0	-	2	2,13	Sólido de color blanco
4.46	120	418,0	-	2	1,61	Sólido de color blanco
4.47	177	425,0	-	2	2,44	Sólido de color blanco
4.48	174-175	441,1	-	2	1,94	Sólido de color blanco
4.49	148-150	436,1	-	2	1,61	Sólido de color blanco

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.50	143-144	344,0	-	2	2,83	Sólido de color blanco
4.51	154-156	386,1	384,1	2	1,81	Sólido de color blanco
4.52	118-120	420,0	418,0	2	2,10	Sólido de color blanco
4.53	110-112	411,1	409,1	2	1,20	Sólido de color blanco
4.54	142	409,0	-	2	2,13	Sólido de color blanco
4.55	209-212	403,1	-	2	2,25	Sólido de color blanco
4.56	216-217	403,1	-	2	2,23	Sólido de color blanco
4.57	164	398,1	-	2	1,86	Sólido de color blanco
4.58	168	-	366,1	2	1,13	Sólido de color blanco
4.59	249	-	431,1	2	2,10	Sólido de color naranja
4.60	234	433,0	-	2	2,22	Sólido de color blanco
4.61	214	418,1	-	2	1,70	Sólido de color blanco
4.62	170	415,0	-	2	2,16	Sólido de color blanco
4.63	125	433,0	-	2	2,29	Sólido de color blanco
4.64	168	433,0	-	2	2,23	Sólido de color blanco
4.65	128-130	420,1	418,1	2	2,36	Sólido de color blanco
4.66	197	415,0	-	2	2,19	Sólido de color blanco
4.67	110-112	346,1	-	2	2,71	Sólido de color blanco
4.68	172-174	346,0	-	2	2,67	Sólido de color blanco
4.69	143-145	362,0	-	2	2,85	Sólido de color blanco
4.80	-	397,0	-	2	2,14	Aceite incoloro
4.90	-	368,0	-	2	2,69	Sólido de color blanco
4.91	144-145	393,0	-	2	2,83	Sólido de color blanco
4.92	197-198	419,0	418,0	2	2,38	Sólido de color blanco
4.93	70-72	394,0	-	2	2,93	Sólido de color blanco
4.94	119-120	346,0	-	2	2,64	Sólido de color blanco
4.95	121-122	427,9	-	2	3,11	Sólido de color blanco
4.96	148	433,0	-	2	2,24	Sólido de color blanco
4.97	181	427,0	-	2	2,16	Sólido de color blanco
4.98	140-142	396,0	-	2	2,88	Sólido de color blanco
4.99	65-67	414,0	-	2	2,83	Sólido de color blanco
4.100	251-253	374,1	-	2	1,92	Sólido de color blanco
4.101	138	408,0	-	2	1,82	Sólido de color blanco
4.102	209	408,0	-	2	1,81	Sólido de color blanco
4.103	109	415,0	-	2	2,16	Sólido de color blanco
4.104	65-66	335,1	-	2	2,45	Sólido de color blanco
4.105	164-166	335,1	-	2	2,43	Sólido de color blanco
4.106	181	417	-	2	2,18	Sólido de color blanco
4.107	166-168	340,1	-	2	2,03	Sólido de color blanco

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.108	78-80	402,0	-	2	2,67	Sólido de color blanco
4.109	112-114	368,0	-	2	2,68	Sólido de color blanco
4.110	158-160	314,1	-	2	1,00	Sólido de color blanco
4.111	196	397,0	-	2	2,14	Sólido de color blanco
4.112	187	439,2	-	2	1,17	Sólido de color blanco
4.113	131-133	350,0	-	2	2,82	Sólido de color blanco
4.114	83-85	400,0	-	2	3,11	Sólido de color blanco
4.115	172-174	346	-	2	2,67	Sólido de color blanco
4.116	204	410	-	2	1,63	Sólido de color blanco
4.117	186-188	427	-	2	2,14	Sólido de color blanco
4.118	170-172	453	451	2	2,46	Sólido de color blanco
4.119	105	436,1	-	2	2,06	Sólido de color pardo
4.120	186	392	-	2	2,01	Sólido de color blanco
4.121	120	422	-	2	1,88	Sólido de color amarillo
4.122	162-163	429,0	427,0	2	1,96	Sólido de color blanco
4.124	137-138	-	420,2	2	2,00	Espuma de color amarillo
4.125	137	415	-	2	2,11	Sólido de color blanco
4.126	175	427,0	-	2	2,22	Sólido de color blanco
4.127	184	447,0	-	2	2,47	Sólido de color blanco
4.128	175	402,0	-	2	1,93	Sólido de color blanco
4.129	140	410,1	-	2	1,88	Sólido de color blanco
4.130	174-175	451	449	2	2,34	Sólido de color blanco
4.131	165-166	487	485	2	-	Sólido de color blanco
4.132	165-167	487	485	2	-	Sólido de color blanco
4.133	157	414,0	-	1	4,09	Sólido de color blanco
4.134	163	426,0	-	2	2,22	Sólido de color amarillo
4.135	138	427	425	2	2,13	Sólido de color blanco
4.136	60	411,1	-	2	2,19	Sólido de color blanco
4.137	-	423,0	-	2	2,20	Aceite incoloro
4.138	-	429	-	2	2,22	Aceite incoloro
4.139	-	447	-	2	2,28	Aceite incoloro
4.140	141-142	324	-	2	2,70	Sólido de color blanco
4.141	143	431,0	-	2	2,48	Sólido de color blanco
4.142	146	443,0	-	2	2,43	Sólido de color blanco
4.143	164-165	-	-	2	2,45	Sólido de color blanco
4.144	176-178	-	-	2	2,82	Sólido de color blanco
4.145	91-93	427,0	-	2	2,64	Sólido de color blanco
4.146	163-165	426,0	-	2	2,88	Sólido de color blanco
4.147	125-127	354	-	2	2,66	Sólido de color blanco

ES 2 572 610 T3

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.148	123-125	342	-	2	2,71	Sólido de color blanco
4.149	142-144	384,1	-	2	2,45	Sólido de color blanco
4.150	138-140	354	-	2	2,67	Sólido de color blanco
4.151	172-174	411,1	-	2	2,18	Sólido de color blanco
4.152	153-155	399,1	-	2	2,25	Sólido de color blanco
4.153	136-138	411,1	-	2	2,20	Sólido de color blanco
4.154	104	385,0	-	2	2,14	Sólido de color blanco
4.155	173	432,9	-	2	2,20	Sólido de color blanco
4.156	156-158	451	-	2	2,25	Sólido de color beige
4.157	196-198	451	-	2	2,34	Sólido de color beige
4.158	155-157	399	-	2	2,30	Sólido de color blanco
4.159	171	437,9	-	2	2,14	Sólido de color blanco
4.160	156-157	415,9	413,0	2	2,16	Sólido de color blanco
4.161	110	451	-	2	2,28	Sólido de color blanco
4.162	210-212	440	-	2	2,05	Espuma de color amarillo
4.163	207	445	-	2	2,24	Sólido de color blanco
4.164	176-177	446,1	-	2	2,13	Sólido de color blanco
4.165	180-182	450,9	-	2	2,36	Sólido de color blanco
4.166	-	338,1	-	2	2,83	Aceite incoloro
4.167	-	383	-	2	2,63	Aceite de color blanco
4.168	215-217	410	-	2	2,10	Sólido de color blanco
4.169	169-171	415	-	2	2,19	Sólido de color blanco
4.170	134	428	-	2	2,15	Sólido de color blanco
4.171	141	411	-	2	1,83	Sólido de color blanco
4.172	170-171	428,1	-	2	1,43	Sólido de color blanco
4.173	160-161	416	-	2	1,90	Sólido de color blanco
4.174	147-148	436	-	2	1,48	Sólido de color blanco
4.175	122	425	-	2	2,28	Sólido de color blanco
4.176	169-171	417	-	2	2,32	Sólido de color blanco
4.177	116-118	416,9	-	2	2,33	Sólido de color blanco
4.178	193-194	454	-	2	2,60	Sólido de color rosa
4.179	198-199	469,9	-	2	2,12	Sólido de color blanco
4.180	194-195	450,9	-	2	2,14	Sólido de color amarillo
4.181	86-89	452,9	-	2	2,46	Sólido de color blanco
4.182	138	429	-	2	2,13	Sólido de color blanco
4.183	209	425	-	2	1,88	Sólido de color blanco
4.184	173-176	432,9	-	2	2,20	Sólido de color beige
4.185	108-111	403	-	2	2,22	Sólido de color blanco
4.186	200-202	430	-	2	2,19	Sólido de color blanco

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.187	273-275	450,9	-	2	2,12	Sólido de color beige
4.188	158-159	432,9	-	2	2,28	Sólido de color beige
4.189	161	428	426,9	2	1,75	Sólido de color amarillo
4.190	191-193	420,9	-	2	1,90	Sólido de color blanco
4.191	168-170	443	-	2	2,12	Sólido de color amarillo
4.192	188-190	420,9	-	2	1,90	Sólido de color naranja
4.193	188-190	420,9	-	2	1,72	Sólido de color amarillo
4.194	169	427	-	2	2,16	Sólido de color blanco
4.195	211	427	-	2	2,15	Sólido de color blanco
4.196	94	398	396	2	1,53	Sólido de color amarillo
4.197	230-231	422	420	2	2,08	Sólido de color blanco
4.198	194-195	381	-	2	2,24	Sólido de color blanco
4.199	219	433,9	431,9	2	2,25	Sólido de color blanco
4.200	207-208	468,9	-	2	2,17	Sólido de color blanco
4.201	142-144	420,9	-	2	2,30	Sólido de color blanco
4.202	239-241	439	-	2	1,93	Sólido de color rosa
4.203	143-146	454,8	452,9	2	2,52	Sólido de color blanco
4.204	136-137	446	443,9	2	2,11	Sólido de color beige
4.205	132	419,9	416,9	2	2,36	Sólido de color blanco
4.206	184	455	-	2	2,41	Sólido de color blanco
4.207	136-137	400,9	-	2	2,68	Sólido de color beige
4.208	120	418,9	-	2	2,36	Sólido de color blanco
4.209	160	408,9	-	2	1,83	Sólido de color blanco
4.210	162-163	437	435	2	2,41	Sólido de color blanco
4.211	190-191	453	452,9	2	2,56	Sólido de color blanco
4.212	226-227	449,9	447,9	2	2,38	Sólido de color blanco
4.213	197	454,8	452,9	2	2,52	Sólido de color amarillo
4.214	191	448,9	-	2	2,38	Sólido de color blanco
4.215	195-196	448,9	-	2	2,33	Sólido de color blanco
4.216	163-164	435	-	2	2,31	Sólido de color blanco
4.217	166	416,0	414,0	2	2,02	Sólido de color blanco
4.218	232-233	464,9	-	2	2,53	Sólido de color blanco
4.219	220-221	464,9	462,9	2	2,49	Sólido de color blanco
4.220	177	451	449	2	2,32	Sólido de color pardo
4.221	197-198	454,9	452,9	2	2,55	Sólido de color blanco
4.222	184-185	437,0	435,9	2	2,39	Sólido de color blanco
4.223	185-186	470,9	467,0	2	2,62	Sólido de color blanco
4.224	147	463,9	462	2	2,44	Sólido de color blanco
4.225	154	480	478	2	2,6	Sólido de color blanco

ES 2 572 610 T3

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.226	171	462	460	2	2,33	Sólido de color amarillo
4.227	158-159	401,0	399,1	2	2,31	Sólido de color blanco
4.228	108	446	-	2	2,20	Sólido de color blanco
4.229	179	449	-	2	2,35	Sólido de color beige
4.230	180-181	471,1	469,0	2	2,51	Sólido de color blanco
4.231	201-202	464	462	2	2,22	Sólido de color blanco
4.232	203	480	478	2	2,44	Sólido de color blanco
4.233	161	487,9	485,0	2	2,62	Sólido de color beige
4.234	160-161	444,1	442,0	2	1,56	Sólido de color blanco
4.235	150-151	503,0	501,9	2	2,67	Sólido de color beige
4.236	179	431	-	2	2,30	Sólido de color beige
4.237	236-237	443	441	2	2,30	Sólido de color blanco
4.238	205-206	467	465	2	2,49	Sólido de color blanco
4.239	129-130	362,0	-	2	2,83	Sólido de color blanco
4.240	219	503/505/506	-	2	2,73	Sólido de color blanco
4.241	188	477	-	2	2,65	Sólido de color blanco
4.242	218	456,9	455	2	2,06	Sólido de color blanco
4.243	182	463	461	2	2,78	Sólido de color blanco
4.244	191	488	-	2	2,09	Sólido de color blanco
4.245	192	435	-	2	2,01	Sólido de color blanco
4.246	119	455	-	2	2,40	Sólido de color blanco
4.247	99	455	-	2	2,46	Sólido de color blanco
4.248	96	445	-	2	2,68	Sólido de color blanco
4.249	113	462	-	2	2,25	Sólido de color blanco
4.250	234,5	440	-	2	2,23	Sólido de color blanco
4.251	161	-	-	2	3,01	Sólido de color blanco
4.252	180	467	-	2	2,40	Sólido de color blanco
4.253	114-115	410/412	-	2	2,84	Sólido de color blanco
4.254	205-206	494,1	-	2	2,40	Sólido de color blanco
4.255	167-168	457,2	455,2	2	2,72	Sólido de color blanco
4.256	87-88	400,2	-	2	3,16	Sólido de color blanco
4.257	120	488,1	-	2	2,69	Sólido de color blanco
4.258	150-151	471	-	2	2,69	Sólido de color blanco
4.259	137	479	-	2	2,55	Sólido de color beige
4.260	100-105	455,0	-	2	2,25	Sólido de color blanco
4.261	158	458	-	2	2,16	Sólido de color beige
4.262	65	-	-	2	2,69	Sólido de color blanco
4.263	154	504	-	2	2,33	Sólido de color blanco
4.264	184-185	496,1	-	2	2,60	Sólido de color blanco

Núm. de Compuesto	Punto de fusión (°C)	[MH ⁺]	[MH]	Método LC	Rt (min)	Apariencia
4.265	-	420	-	2	3,09	Sólido de color beige
4.266	69	485/486	-	2	2,59	Sólido de color blanco
4.267	155	463	-	2	2,39	Sólido de color blanco
4.268	148	488	-	2	2,14	Sólido de color beige
4.269	179	462,1	460,0	2	2,38	Sólido de color blanco
5.01	178	413,0	-	2	2,82	Sólido de color blanco
5.02	184	399,0	-	2	2,63	Sólido de color blanco
5.03	164	427,0	-	2	2,96	Sólido de color blanco
5.04	76-78	-	-	2	2,71	Sólido de color blanco
5.05	103	457,9	-	2	1,75	Sólido de color blanco
5.06	145	453,0	-	2	2,17	Sólido de color blanco
5.07	148	444,8	-	2	2,36	Sólido de color blanco
5.08	186-187	399,9	-	1	3,99	Sólido de color amarillo
5.09	105	414,9	-	1	4,18	Sólido de color blanco
5.10	197-198	430,9	428,9	1	4,22	Sólido de color beige
5.11	190-191	428,9	-	1	4,34	Sólido de color beige
5.12	202	450,7	-	1	4,3	Sólido de color amarillo
5.13	189-190	414,0	-	1	4,39	Sólido de color amarillo
5.14	-	400,8	-	2	2,07	Sólido de color blanco
5.15	143	427,9	-	2	1,74	Sólido de color beige
5.16	97	414,8	-	2	2,36	Sólido de color amarillo
5.17	193	428	-	1	3,95	Sólido de color beige
5.18	183	457	-	2	2,65	Sólido de color beige
5.19	184-186	447,4	-	2	2,25	Sólido de color rosa

Tabla 7: Datos de RMN

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
1.01	RMN H ¹ (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,21 (1H, s ancho), 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	RMN H ¹ (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9,97 (1H, s ancho), 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	RMN H ¹ (DMSO-d ₆), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H ¹ (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	RMN H ¹ (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	RMN H ¹ (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	RMN H ¹ (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	RMN H ¹ (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-

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
	7,29 (2H, m), 7,21-7,18 (1H, m), 5,08 (2H, s), 2,13 (3H, s)
2.02	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,13 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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)
2.09	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (CDCl ₃), δ (ppm): 7,77 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,13 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 0,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
3.04	RMN ^1H (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)
3.05	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s ancho), 8,10 (1H, m), 7,25 (6H, m), 4,98 (2H, s), 2,18 (3H, s), 2,10 (3H, s)
3.08	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,56-7,28 (9H, m), 5,01 (2H, s), 2,19 (3H, s)
3.11	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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), 2,10 (3H, s)
4.01	RMN ^1H (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)
4.02	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,18 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.08	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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)
4.20	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,47-7,31 (8H, m), 5 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,5 (2H, s ancho), 2,18 (4H, s ancho), 1,47 (4H, s ancho)
4.27	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm):
4.32	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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),

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
	3,75 (3H, s)
4.34	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,7-7,3 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,9 (3H, s)
4.35	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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)
4.40	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,13 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,1 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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)
4.57	RMN ^1H (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)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.58	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,13 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,2-7,6 (8H, m), 5 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4.68	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,6-7,1 (8H, m), 5,0 (2H, s), 3,9 (3H, s)
4.69	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,6-7,2 (8H, m), 5 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4.80	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,6-7,3 (8H, m), 5,1 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4.94	RMN ^1H (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)
4.95	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,66-7,33 (8H, m), 5,05 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4.96	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,1 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,1 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,8-7,3 (8H, m), 5,1 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4.99	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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)

ES 2 572 610 T3

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.104	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,86 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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, s ancho), 3,85 (3H, s)
4.111	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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)
4.112	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,0-7,6 (8H, m), 5 (2H, s), 3,8 (3H, s)
4.116	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,48-7,32 (2H, m), 7,23 (1H, d), 4,91 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,98 (6H, d), 2,05 (3H, s)
4.124	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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)
4.128	RMN H^1 (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

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
	(1H, d), 5,5 (2H, s), 4,2 (3H, s), 2,4 (3H, s)
4.129	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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, s ancho), 1,83 (3H, s ancho)
4.139	RMN H^1 (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, s ancho), 1,83 (3H, s ancho)
4.140	RMN H^1 (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	RMN H^1 (CDCl ₃), δ (ppm): 10,1 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (CDCl ₃), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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)
4.146	RMN H^1 (CDCl ₃), δ (ppm): 8,27 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.154	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,43-7,26 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4.160	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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)
4.164	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,9 (1H,s), 8,2 (1H,s), 7,8 (2H, d), 7,6 (2H, d), 7,3 (2H,s ancho), 5,1(2H, s), 3,8 (3H,s), 2,1 (3H, s)
4.169	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,12-7,97 (2H, m), 7,43-7,22 (2H, m), 5,12 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4.172	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.178	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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)
4.182	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,9 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,9 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,53-7,22 (2H, m), 7,10 (1H, t), 6,89-6,53 (3H, m), 4,95 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,87 (6H, s), 2,10 (3H, s)
4.190	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,12 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,11 (1H, s ancho), 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)
4.198	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 8,20-8,17 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,49 (1H, dd), 7,36-7,33 (3H, m), 6,55 (1H, t), 5,06 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,1 (3H, s)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.201	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 8,18 (1H, m), 7,45-7,24 (5H, m), 4,98 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4.202	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,65-7,34 (4H, m), 7,26 (1H, d), 5,01 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4.212	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,42 (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,47-7,24 (4H, m), 7,03 (1H, t), 5,01 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,1 (3H, s)
4.214	RMN ^1H (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)
4.215	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,89 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,53-7,36 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,04 (1H, t), 5,02 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4.223	RMN ^1H (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)

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
4.224	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,87 (1H, s ancho), 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), 2,09 (3H, s)
4.225	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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)
4.231	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 8,17 (1H, d), 7,36-7,29 (3H, m), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s ancho), 8,02 (1H, s), 7,5 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,70 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,73-7,55 (2H, m), 7,52-7,23 (3H, m), 5,04 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4.236	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,57 (1H, d), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,64 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,66 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s ancho), 8,03 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,69 (2H, s), 7,58 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,11 (3H, s)
4.241	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,63 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,87 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,17 (1H, s ancho), 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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)
4.247	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 8,17 (1H, dd), 7,34 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,86

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
	(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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,68-7,58 (4H, m), 7,40-7,28 (3H, m), 5 (2H, s), 3,83 (3H, s)
4.252	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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 (3H, s), 3,19 (1H, q), 2,10 (3H, s), 1,12 (6H, d)
4.256	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,69-7,57 (2H, m), 7,40-7,26 (2H, t), 7,12 (1H, d), 6,97 (1H, s), 6,89 (1H, d), 4,98 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,19 (1H, q), 1,12 (6H, d)
4.257	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s), 8,20-8,14 (1H, m), 7,40-7,27 (5H, m), 7,21 (1H, d), 6,97 (1H, s ancho), 6,76 (2H, d), 4,94 (2H, s), 3,8 (3H, s), 3,31-3,25 (4H, m), 2,1 (3H, s), 1,89-1,83(4H, m)
4.258	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 8,19 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,31 (3H, m), 5,08 (2H, s), 4,06 (3H, d), 3,83 (3H, s), 2,10 (3H, s)
4.262	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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 (4H, s), 2,10 (3H, s)
4.264	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,88 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,2 (1H, s ancho), 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	RMN H^1 (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,13 (1H, s ancho), 7,83 (1H, t, 2Hz), 7,56 (1H, dt, 1Hz, 8Hz), 7,38

Núm. de Compuesto	Datos de RMN
	(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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,13 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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, s ancho)
5.06	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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, s ancho)
5.08	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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)
5.12	RMN ^1H (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	RMN ^1H (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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,14 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,27 (1H, s ancho), 10,09 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 10,15 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 7,84 (1H, s ancho), 7,45 (5H, m), 7,3 (3H, m), 5,15 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,2 (3H, s)
5.18	RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 10,22 (1H, s ancho), 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	RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 9,87 (1H, s ancho), 8,16-8,13 (1H, m), 7,45-7,40 (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)

Farmacología

Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores de GABA_B metabotrópicos; en particular, son moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA_B. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento de GABA, el sitio del ligando ortostérico, sino más bien a un sitio alostérico dentro de la región de siete dominios transmembrana del receptor. En presencia de GABA o un agonista de receptor GABA_B, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta de GABA_B.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos

GABA_B.

La actividad farmacológica de los moduladores alostéricos positivos en los receptores GABA_B se demuestra en los siguientes párrafos.

Ejemplo A

Análisis de unión a [³⁵S]GTPyS

La unión de [³⁵S]GTPyS es un análisis basado en membrana funcional utilizado para estudiar la función del receptor acoplado a proteína G (GPCR). Este método consiste en la utilización de un análisis de unión para evaluar la etapa inicial en la activación de la proteína G mediada por receptores en las membranas preparadas a partir de células que expresan GPCR recombinante o en la utilización de membranas de zonas discretas del cerebro de rata. En resumen, el análisis mide la activación de proteínas G catalizando el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'-trifosfato (GTP) en la subunidad α. Las proteínas G unidas a GTP se disocian en dos subunidades, Gα-GTP y Gβγ, que a su vez regulan enzimas intracelulares y los canales iónicos. GTP se hidroliza rápidamente por la subunidad Gα (GTPasas) y la proteína G se desactiva y está lista para un nuevo ciclo de intercambio de GTP (Harper, Curr. Protoc. Pharmacol. 1998,2,6, 1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Para este propósito se utiliza [³⁵S]GTPyS, un análogo no hidrolizado de GTP.

Este método es ampliamente utilizado para estudiar la activación del receptor de la proteína G en membranas preparadas a partir de tejido cerebral de rata, incluyendo los receptores GABA_B (Urwiler et al., The Journal of Pharmacol. and Exp Ther. 2003,307, 322-330; Olanas et al., Neurochemistry Intern. 2005, 46, 149-158). Los receptores GABA_B se expresan en la corteza cerebral de rata (Odagaki y Yamauchi, Basic Clin. Pharmacol. Toxicology. 2004,94, 89-98) y están acoplados a Gα*i*-proteína, un acoplamiento preferente para este método.

El análisis de unión [³⁵S]GTPyS utilizando una preparación de membranas corticales de cerebro de rata se utilizó y se adaptó de Olanas et al., (Neurochemistry Intern. 2005, 46, 149-158) para la detección de las propiedades del modulador alostérico positivo de los compuestos de esta invención sobre receptores GABA_B nativos de rata.

Preparación de membrana. Las cortezas se diseccionaron a partir de cerebros de ratas Sprague-Dawley de 200-300 g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, Francia). Los tejidos se homogeneizaron en 6 volúmenes (vol/peso) de sacarosa al 10% a 4°C utilizando un homogeneizador de vidrio-teflón. El producto homogeneizado se centrifugó a 1.250 g durante 10 min, y el sobrenadante se centrifugó a 40.000 g durante 20 min (4°C). El sedimento se resuspendió en 25 ml de agua usando un disruptor Polytron (Kinematica AG, Lucerna, Suiza) y se centrifugó durante 10 min a 3.000 g (4°C). El sobrenadante se centrifugó a 40.000 g durante 20 min (4°C). El sobrenadante se desechó y el sedimento se lavó dos veces por resuspensión en 10 volúmenes de HEPES-KOH 5 mM, pH 7,4. El producto homogeneizado se congeló y se descongeló dos veces y se centrifugó a 40.000 g durante 20 min. El sedimento final se resuspendió en HEPES-KOH 5 mM, pH 7,4 y se almacenó a -80°C antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (análisis de proteínas Bio-Rad, Reinach, Suiza) con albúmina de suero bovino como patrón.

Análisis de unión [³⁵S]GTPyS. La medición de las propiedades modulares alostéricas positivas del receptor GABA_B en las membranas corticales de rata se realizó como sigue: se incubaron membranas corticales de rata (1,5 µg) en microplacas de 96 pocillos durante 15 minutos a 30°C en tampón de análisis (HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, GDP 10 µM, 10 µg/ml de saponina, CaCl₂ 1 mM) con concentraciones crecientes de modulador alostérico positivo (de 1 nM a 60 µM) y una concentración mínima de GABA o baclofeno, un agonista selectivo del receptor GABA_B, que se ha determinado en experimentos anteriores para corresponde a la CE₅₀, una concentración que proporciona 50% de la respuesta máxima del agonista, y está de acuerdo con los datos publicados (Olanas et al., Neurochemistry Intern. 2005, 46, 149-158). Después de la adición de [³⁵S]GTPyS 0,1 nM para conseguir un volumen total de reacción de 200 µl, las microplacas se sacudieron durante 1 min y se incubaron adicionalmente a 30°C durante 30 min. La incubación se detuvo por filtración rápida a vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro GF/C Unifilter de 96 pocillos, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suiza) utilizando un recolector de células para placas de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). La placa de Unifilter se lavó tres veces con 300 µl de tampón de lavado enfriado con hielo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM). Cuando los filtros estuvieron secos, se añadieron 40 µl de cóctel de centelleo líquido (Microscint 20) a cada pocillo. La cantidad de [³⁵S]GTPyS unido a membrana se midió utilizando un lector de placas de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). La unión no específica de [³⁵S]GTPyS se determina en presencia de GTP 10 µM.

Análisis de los datos. Las curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención en presencia de CE₅₀ de agonista de receptor GABA_B se generaron utilizando el programa Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Mínimo} + (\text{Máximo-Mínimo}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \cdot \text{Pendiente}})$) que permite la determinación de los

valores de CE_{50} . Cada curva se realizó usando muestras duplicadas por punto de datos y 10 concentraciones. Las curvas de concentración-respuesta de un agonista del receptor $GABA_B$ selectivo en ausencia o en presencia de compuestos representativos de la presente invención también se generaron usando el programa Graph-Pad Prism (Graph Pad Software Inc., San Diego, USA). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente}))}$) que permite la determinación de los valores de CE_{50} del agonista del receptor $GABA_B$ selectivo. Cada curva se realizó usando muestras duplicadas por punto de datos y 10 concentraciones.

Los datos presentados en la Figura A representan la capacidad de 10 μM del Compuesto **4.02** para aumentar la unión de $[GTP\gamma^{35}S]$ inducida por 15 μM de baclofeno, un agonista de los receptores $GABA_B$. Dicho ejemplo no tiene actividad agonista estadísticamente significativa cuando se somete a ensayo en ausencia de 15 μM de baclofeno (1% de la respuesta máxima, como comparación, el tampón es 0% de respuesta máxima). En cambio, cuando se añaden los compuestos junto con un agonista de receptores $GABA_B$ como baclofeno, el efecto medido se potencia significativamente en comparación con el efecto del agonista solo a la misma concentración. Cada gráfico de barras es la media y el E.T.M. de los puntos de datos duplicados y es representativo de al menos dos experimentos independientes.

La Tabla 8 muestra los compuestos representativos de la presente invención que se agruparon en cuatro clases de acuerdo con su capacidad (CE_{50}) para potenciar una CE_{50} de un agonista de receptores $GABA_B$ tal como baclofeno. Clase A: $CE_{50} < 100 \text{ nM}$; Clase B: $100 \text{ nM} < CE_{50} < 500 \text{ nM}$; Clase C: $500 \text{ nM} < CE_{50} < 1000 \text{ nM}$; Clase D: $CE_{50} > 1000 \text{ nM}$.

Tabla 8: Resumen de los datos de actividad

Núm. de Compuesto	CE_{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

Núm. de Compuesto	CE ₅₀
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

De este modo, se espera que los moduladores alostéricos positivos proporcionados en la presente invención aumenten la eficacia de GABA o los agonistas de receptores GABA_B en los receptores GABA_B, y por lo tanto, se espera que estos moduladores alostéricos positivos sean útiles para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de GABA descritos que hay que tratar en el presente documento y otros que se pueden tratar por medio de dichos moduladores alostéricos positivos.

Ejemplo B

Ensayo de ocultación de esferas, modelo de la ansiedad en ratones

Se utilizan modelos de ansiedad en roedores como ensayos convencionales para demostrar las propiedades de tipo ansiolítico de nuevos compuestos. Los ratones muestran una tendencia a enterrar nuevos objetos inofensivos cuando se encuentran en una jaula de ensayo. El comportamiento de ocultación de esferas en ratones se reduce por compuestos que son ansiolíticos eficaces en seres humanos. Por lo tanto, se ha utilizado la ocultación de esferas en ratones como un modelo para la predicción de efectos de tipo ansiolítico de compuestos (Millán, M. J. et al., 2002 Neuropharmacology, 42, 677-684).

Sujetos: Se llevaron a cabo los estudios actuales de acuerdo con las políticas de cuidado y uso de animales de Addex Pharmaceuticals y las directivas de la CEE sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE y modificaciones posteriores). Se alojaron en grupo ratones macho C57BL6/J (20-30 g), en una instalación de temperatura y humedad controladas en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad durante al menos 5 días antes de su uso. Los ratones tenían acceso a comida y agua ad libitum, excepto durante los experimentos de ocultación de esferas.

Evaluación de la ocultación de esferas: Se sometió a ensayo el efecto de los compuestos sobre el comportamiento de ocultación de esferas en ratones. En el día del ensayo, se marcaron los animales en sus colas y se pesaron en una sala de preparación separada, 1 hora antes de la administración del fármaco. Se administró el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral 60 minutos antes de la sesión de ensayo. Se sometió a ensayo el comportamiento de ocultación de esferas en una habitación experimental separada. Para el ensayo, los ratones se colocaron individualmente en jaulas de plástico transparentes (16 x 22 x 14 cm) con 5 cm de serrín y 10 esferas espaciados uniformemente contra las paredes de la jaula. Los ratones se dejaron reposar en las jaulas durante 30 minutos. Después de la retirada de los ratones de las jaulas de ensayo, se contó el número de esferas enterradas. Se consideró que una esfera estaba enterrada si estaba cubierta 2/3 o más.

Administración del compuesto: Los compuestos de ensayo se disolvieron en una solución de CMC al 1%. Los compuestos de ensayo se administraron 60 minutos antes del ensayo mediante alimentación por sonda oral (p.o.) en un volumen de 10 mL/kg. En cada análisis, se sometieron a ensayo un vehículo y grupos de control positivo de

referencia.

Análisis estadístico: Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el soporte lógico estadístico GraphPad Prism versión 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA). Los datos se analizaron mediante un ensayo no paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de un ensayo de comparaciones múltiples de Dunn. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ en comparación con el grupo de vehículo.

Efecto de los compuestos en el ensayo de ocultación de esferas en ratones: A las dosis de aproximadamente 3 a 30 mg/kg, los compuestos seleccionados de la invención atenúan significativamente el comportamiento de ocultación de esferas en ratones.

Ejemplo C

Ensayo de bebida de conflicto de Vogel, modelo de ansiedad en ratas

Se utilizan modelos de ansiedad en roedores como ensayo convencional para demostrar las propiedades de tipo ansiolítico de compuestos novedosos. El modelo de bebida de conflicto de Vogel implica el conflicto entre la sed y la recepción de las descargas leves al beber agua (bebida castigada). Se colocan ratas privadas de agua en una cámara y reciben leves descargas eléctricas cada vez que beben. Las descargas suprimen el consumo de bebida y los ansiolíticos revierten esta supresión inducida por la descarga del consumo de bebida. El modelo de consumo de bebida del conflicto de Vogel fue propuesto por primera vez como un modelo de escrutinio de ansiolíticos (Vogel, J. R. et al., Psychopharmacologia 1971, 21: 1-7.) y es ampliamente aceptado como un modelo sólido para someter a ensayo las propiedades de tipo ansiolítico de los compuestos (Millan, M. J. y M. Brocco, Eur. J. Pharm. 2003, 463: 67-96).

Sujetos: Se llevaron a cabo los estudios actuales de acuerdo con las políticas de cuidado y uso de animales de Addex Pharmaceuticals y las directivas de la CEE sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE y modificaciones posteriores). Se alojaron ratas Sprague-Dawley (320 - 420 g) en una instalación de temperatura y humedad controladas en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad durante al menos 5 días antes de su uso. Las ratas tuvieron acceso a comida ad libitum, excepto durante los experimentos del modelo de bebida de conflicto de Vogel. Las ratas tuvieron acceso a agua ad libitum hasta 48 horas antes de la sesión de ensayo.

Evaluación de bebida de conflicto de Vogel: Se sometió a ensayo el efecto de los compuestos sobre el consumo de bebida en el modelo de bebida de conflicto de Vogel en ratas. Las cámaras de ensayo están alojadas en cajas que atenúan el sonido y cada cámara contiene una espita para beber de acero inoxidable y un suelo de rejilla de acero (MedAssociates, Georgia, Vermont, USA). Cuarenta y ocho horas antes de la sesión de ensayo, las ratas se habituaron a las cámaras de ensayo durante 10 minutos. Se eliminó el agua de las ratas inmediatamente después de la sesión de habituación. Veinticuatro horas antes de la sesión de ensayo, las ratas se colocaron de nuevo en las cámaras de ensayo y se dejó que bebieran durante 4 minutos. Se permitió que las ratas tuvieran acceso al agua 1 hora y luego se retiró el agua. El día del ensayo, las ratas se llevaron a la sala de ensayo al menos 30 minutos antes de la sesión de ensayo. Las ratas se colocaron individualmente en la cámara de ensayo para una sesión de 5 minutos. Las ratas recibieron una descarga cada 20 lametones sobre la espita para beber. El número de bebidas castigadas se contó automáticamente por medio de la interfaz del ordenador. Se comparó el número de bebidas castigadas entre los grupos de tratamiento. Un aumento en el número de bebidas castigadas en las ratas tratadas con un compuesto se interpreta como un efecto de tipo ansiolítico.

Administración del compuesto: Los compuestos de ensayo se suspendieron en CNC al 1%. Los compuestos de ensayo se administraron por sonda oral (p.o.) en un volumen de 3 ml/kg 1 ó 2 horas antes del ensayo. En cada análisis, se sometieron a ensayo un vehículo y los grupos de control positivo de referencia.

Análisis estadístico: Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un soporte lógico estadístico GraphPad Prism versión 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA). Los datos se analizaron utilizando el análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) seguido de comparaciones múltiples de Bonferroni. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ en comparación con el grupo de vehículo.

Efecto de los compuestos sobre el ensayo de conflicto de Vogel en ratas: A las dosis de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg, los compuestos seleccionados de la invención incrementan el número de lamidas castigadas en la prueba de conflicto de Vogel en ratas.

Ejemplo D

Ensayo de laberinto elevado, modelo de la ansiedad en ratones o ratas

Se utilizan modelos de ansiedad en roedores como ensayo convencional para demostrar las propiedades de tipo ansiolítico de compuestos novedosos. El laberinto en cruz elevado es un modelo animal de ansiedad, que ha sido validado conductualmente, fisiológicamente y farmacológicamente (Pellow et al., J. Neurosci. Methods 1985, 14: 149-167). Después de la colocación en el laberinto, los animales no tratados (ratones o ratas) tienden a evitar los brazos abiertos y pasar la mayor parte de su tiempo en los brazos cerrados. Los fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas aumentan la exploración del brazo abierto. La ansiedad en el laberinto elevado en cruz se mide examinando el tiempo empleado en los brazos abiertos, así como las entradas en los brazos abiertos. Además, las entradas en los brazos cerrados se miden y se utilizan como una puntuación general de actividad.

Sujetos: Se llevaron a cabo los estudios actuales de acuerdo con las políticas de cuidado y uso de animales de Addex Pharmaceuticals y las directivas de la CEE sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE y modificaciones posteriores). Se alojaron ratas Sprague-Dawley (200 - 300 g) o ratones C57/B16J macho (20-30 g) en una instalación de temperatura y humedad controladas en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad durante al menos 5 días antes de su uso. Los animales tuvieron acceso a los alimentos *ad libitum* excepto durante los experimentos de laberinto elevado.

Evaluación del ensayo del laberinto elevado: El laberinto elevado en cruz consiste en cuatro brazos de plástico conectados por una plaza central, los brazos son horizontales y en ángulo de 90° entre sí haciendo la forma de un signo más. El laberinto está elevado a una altura de 50 cm del suelo. Dos de los brazos opuestos tienen paredes de plástico altas mientras que los otros dos brazos opuestos no. Por tanto, estos brazos se conocen como los brazos cerrados y abiertos, respectivamente. La plaza central no está cerrada y el animal se coloca inicialmente en esta zona frente a un brazo cerrado.

Los animales tuvieron libre acceso a los 4 brazos por un periodo de 5 minutos. Durante este tiempo, se registraron el número de entradas, y el tiempo dedicado a cada tipo de brazo.

Los resultados se presentaron como:

1. Porcentaje del número total de entradas en los brazos abiertos.
2. Porcentaje de tiempo empleado en los brazos abiertos.
3. Número total de entradas en todos los brazos.

En el día del ensayo, los animales se marcaron en sus colas y se pesaron en una sala de preparación separada antes de la administración del fármaco. El compuesto de ensayo o el vehículo se administraron por vía oral 60 minutos antes de la sesión de ensayo.

Administración del compuesto: Los compuestos de ensayo se disolvieron en una solución de CMC al 1%. Los compuestos de ensayo se administraron 60 minutos antes de la prueba mediante alimentación por sonda oral (p.o.) en un volumen de 10 ml/kg. En cada análisis, se sometieron a ensayo un vehículo y los grupos de control positivo de referencia.

Análisis estadístico: Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un soporte lógico estadístico GraphPad Prism versión 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA). Los datos se analizaron utilizando el análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ en comparación con el grupo de vehículo.

Efecto de los compuestos en el ensayo de laberinto elevado en cruz: A las dosis de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg, los compuestos seleccionados de la invención aumentan tanto el número de entradas como el tiempo en los brazos abiertos.

De este modo, se espera que los moduladores alostéricos positivos proporcionados en la presente invención aumenten la eficacia de GABA o agonistas de mGABA_B en el receptor GABA_B. Por lo tanto, se espera que estos moduladores alostéricos positivos sean útiles para tratar, o prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos del sistema nervioso central, así como otros trastornos asociados con la disfunción de GABA_B en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de GABA_B.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del receptor GABA_B, incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez del músculo esquelético, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, dolor neuropático y compulsión asociada con la cocaína y la nicotina, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, trastornos de estrés postraumático o trastornos gastro-intestinales, parálisis cerebral, psicosis, trastorno de pánico

En la actualidad, la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* de la Asociación Americana de Psiquiatría proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas,

nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, y que estos evolucionan con el progreso médico y científico.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejoría, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde las combinaciones de los fármacos juntos son más seguras o más eficaces que cualquier fármaco solo.

10 Ejemplos de formulación

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de los compuestos de la invención son los siguientes:

1) Comprimidos

Compuesto 4.02	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	ad 200 mg

- 15 En este ejemplo, el Compuesto **4.02** puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos.

2) Suspensión

- 20 Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de manera que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los ejemplos descritos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3) Inyectable Se prepara una composición parenteral por agitación de 1,5% en peso de ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol y agua.

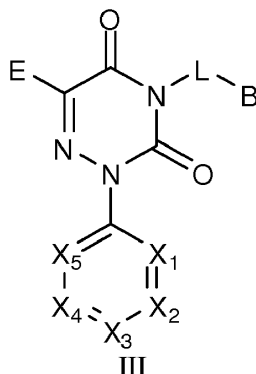
- 25 4) Pomada

Compuesto 4.02	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 gramo
Lanolina	5 gramo
Vaselina blanca	15 gramo
Agua	hasta 100 gr

En este ejemplo, el compuesto **4.02** puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula III



y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, en donde:

B se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 5 Y, cicloalquenilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 7 Y, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 8 Y, en donde dicho grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

Y es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, un -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹, -alquil(C₀-C₆)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR⁴)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)SR², -alquil(C₀-C₆)NR¹C(=O)R³, -alquil(C₀-C₆)NR²S(=O)₂R³, -alquil(C₀-C₆)NR⁴C(=O)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R², -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R², -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR²R³, -alquil(C₀-C₆)C(=O)R², -alquil(C₀-C₆)C(=O)OR¹, -alquil(C₀-C₆)C(=O)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)C(=NR²)R³, o -alquil(C₀-C₆)C(=NOR¹)R³ opcionalmente sustituidos, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilalquilalquilo, alquilheteroarilo; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes; R¹ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, -C(=O)R⁵; los R⁵ se seleccionan entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, y -arilo C₆-C₁₀;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes; en donde opcionalmente los sustituyentes R², R³, R⁴ se combinan con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo bicíclico;

X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CR⁶=, -N=; R⁶ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, un -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-SR⁸, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸C(=O)R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸S(=O)₂R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)NR⁸R⁹, o -alquil(C₀-C₆)-C(=NOR⁷)R⁹ opcionalmente sustituidos, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, un heterocicloalquilo de 3 a 6; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes;

R⁷ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, -C(=O)R¹¹; los R¹¹ se seleccionan entre -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇ y -arilo C₆-C₁₀;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cualquiera

de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes;

E se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -NO₂, -CF₃, -alquilo C₁-C₆,

-cicloalquilo C₃-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)-OR¹², -alquil(C₀-C₆)-NR¹³R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR¹⁵)NR¹³R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-SR¹², -alquil(C₀-C₆)-NR¹³C(=O)R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-NR¹³S(=O)₂R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁵C(=O)NR¹³R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R¹³, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R¹³, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R¹³, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR¹³, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)NR¹³R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR¹³)R¹⁴, o -alquil(C₀-C₆)-C(=NOR¹³)R¹⁴, en donde opcionalmente dos sustituyentes se

combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃,

-O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo opcionalmente sustituidos independientes;

R¹² en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇,

-C(=O)R¹⁶; R¹⁶ se seleccionan entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇ y -arilo C₆-C₁₀;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, arilalquilo, alquilarilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes;

Cuando E es -H los compuestos para los cuales X₃ no es CH= o -CF= se excluyen de la invención;

L se selecciona independientemente entre un -alquil(C₁-C₅)-Q_m- sustituido con 1-6 T;

m es 0 o 1;

T es de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹⁷, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁸R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR²⁰)NR¹⁸R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-SR¹⁸,

-alquil(C₀-C₆)-NR¹⁸SC(=O)R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁸C(=O)₂R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁸S(=O)₂R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR²⁰C(=O)NR¹⁸R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R¹⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R¹⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R¹⁸, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR¹⁷, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)NR¹⁸R¹⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR¹⁸)R¹⁹, o -alquil(C₀-C₆)-C(=NOR¹⁷)R¹⁹, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo; en donde

opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupo halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇,

-O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes; R¹⁷ en

cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇,

heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, -C(=O)R²¹; R²¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, y -arilo C₆-C₁₀; R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰

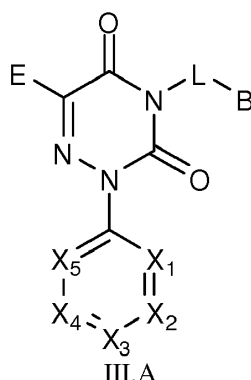
son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno,

-CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes;

Q es -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR²²-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR²²-, -NR²²-, -NR²²C(=O)-, -NR²²C(=O)₂-,

-NR²²C(=S)-, -S-, -S(=O)-, o -S(=O)₂-; R²² se selecciona entre -alquilo C₁-C₆, y -arilo C₆-C₁₀; Cualquier N puede ser un N-óxido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula III.A



y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, en donde:

B se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 5 Y, cicloalquenilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 7 Y, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 8 Y, en donde dicho grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

Y es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, un opcionalmente sustituidos -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹, -alquil(C₀-C₆)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR⁴)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)SR², -alquil(C₀-C₆)-NR²C(=O)R³, -alquil(C₀-C₆)NR²S(=O)₂R³, -alquil(C₀-C₆)NR⁴C(=O)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R², -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R², -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR²R³, alquil(C₀-C₆)-C(=O)R², -alquil(C₀-C₆)C(=O)OR¹, -alquil(C₀-C₆)C(=O)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)C(=NR²)R³, o -alquil(C₀-C₆)C(=NOR¹)R³, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilalquilarilo, alquilheteroarilo; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes;

R¹ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, -C(=O)R⁵; R⁵ se seleccionan entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, y -arilo C₆-C₁₀;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes; en donde opcionalmente los sustituyentes R², R³, R⁴ se combinan con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo bicíclico;

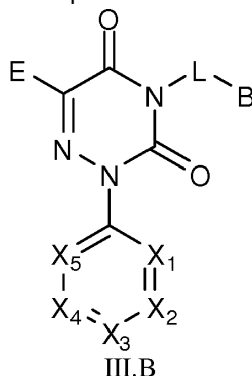
X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CR⁶=, -N=; R⁶ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, un opcionalmente sustituidos -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR¹⁰)NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-SR⁸, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸C(=O)R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸S(=O)₂R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)NR⁸R⁹, o -alquil(C₀-C₆)-C(=NOR⁷)R⁹, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, un heterocicloalquilo de 3 a 6; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes;

R⁷ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, -C(=O)R¹¹; los R¹¹ se seleccionan entre -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇ y -arilo C₆-C₁₀;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes;

E se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{OR}^{12}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-SR}^{12}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(=\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, $-\text{CN}$, un $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O-alquilo C}_0\text{-C}_6$, $-\text{O-cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$, $-\text{O(arilo)}$, $-\text{O(aril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{O(heteroarilo)}$, $-\text{O(heteroaril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{O-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{arilo}$, $-\text{O-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{heteroarilo}$, $-\text{N(alquilo C}_0\text{-C}_6)_2$, $-\text{N(alquil C}_0\text{-C}_6)\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{arilo}$ o $-\text{N(alquil C}_0\text{-C}_6)\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{heteroarilo}$ opcionalmente sustituidos independientes; R^{12} en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alqueno C}_2\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; R^{16} se seleccionan entre hidrógeno, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$ y $-\text{arilo C}_6\text{-C}_{10}$; R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente hidrógeno, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, $-\text{alqueno C}_2\text{-C}_6$, $-\text{alquino C}_2\text{-C}_6$, $-\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{halo}$, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, arilalquilo, alquilarilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O-alquilo C}_0\text{-C}_6$, $-\text{O-cicloalquil}(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{alquilo}$, $-\text{O(arilo)}$, $-\text{O(aril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{O(heteroarilo)}$, $-\text{O(heteroaril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{N(alquilo C}_0\text{-C}_6)_2$, $-\text{N-alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$ o $-\text{N-alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{arilo}$ independientes; Cuando E es $-\text{H}$ los compuestos para los cuales X_3 no es CH= o $-\text{CF=}$ se excluyen de la invención; L se selecciona independientemente entre un $-\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Q}_m$ - sustituido con 1-6 T; m es 0 o 1; T es de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, $-\text{alqueno C}_2\text{-C}_6$, $-\text{alquino C}_2\text{-C}_6$, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{OR}^{17}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{NR}^{20})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-SR}^{18}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{18}\text{C}(=\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{18}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(=\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(=\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{NR}^{18})\text{R}^{19}$, o $-\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-C}(=\text{NOR}^{17})\text{R}^{19}$, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O-alquilo C}_0\text{-C}_6$, $-\text{O-cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$, $-\text{O(arilo)}$, $-\text{O(aril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{O(heteroarilo)}$, $-\text{O(heteroaril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{O-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{arilo}$, $-\text{O-alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{heteroarilo}$, $-\text{N(alquil C}_0\text{-C}_6)\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{arilo}$ o $-\text{N(alquil C}_0\text{-C}_6)\text{alquil}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{heteroarilo}$ independientes; R^{17} en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alqueno C}_2\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, $-\text{arilo C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$; R^{21} se selecciona entre hidrógeno, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$, y $-\text{arilo C}_6\text{-C}_{10}$; R^{18} , R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, $-\text{alqueno C}_2\text{-C}_6$, $-\text{alquino C}_2\text{-C}_6$, $-\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{halo}$, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O-alquilo C}_0\text{-C}_6$, $-\text{O-cicloalquil}(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{alquilo}$, $-\text{O(arilo)}$, $-\text{O(aril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{O(heteroarilo)}$, $-\text{O(heteroaril)-alquilo C}_0\text{-C}_3$, $-\text{N(alquilo C}_0\text{-C}_6)_2$, $-\text{N-alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_7$ o $-\text{N-alquil}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{arilo}$ independientes; Q es $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}-$, $-\text{NR}^{22}-$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, o $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R^{22} se selecciona entre $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$, y $-\text{arilo C}_6\text{-C}_{10}$; Cualquier N puede ser un N-óxido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula III.B



y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos,

en donde:

B se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 5 Y, cicloalquenilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 7 Y, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 8 Y, en donde dicho grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

Y es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, un opcionalmente sustituidos -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹, -alquil(C₀-C₆)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-C(=NR⁴)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)SR², -alquil(C₀-C₆)-NR²C(=O)R³, -alquil(C₀-C₆)NR²S(=O)₂R³, -alquil(C₀-C₆)NR⁴C(=O)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R², -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R², -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR²R³, alquil(C₀-C₆)-C(=O)R², -alquil(C₀-C₆)C(=O)OR¹, -alquil(C₀-C₆)C(=O)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)C(=NR²)R³, o -alquil(C₀-C₆)C(=NOR¹)R³, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilalquilarilo, alquilheteroarilo; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo,

arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes;

R¹ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀,

-C(=O)R⁵; R⁵ se seleccionan entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, y -arilo C₆-C₁₀;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes; en donde opcionalmente los sustituyentes R², R³, R⁴ se combinan con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo bicíclico;

X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CR⁶=, -N=;

R⁶ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂ un opcionalmente sustituidos -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-SR⁸, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸C(=O)R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸S(=O)₂R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)NR⁸R⁹, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, un heterocicloalquilo de 3 a 6; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo independientes;

R⁷ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, -arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀,

-C(=O)R¹¹; R¹¹ se seleccionan entre -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇ y -arilo C₆-C₁₀;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes;

E se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -CF₃, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹², -alquil(C₀-C₆)-NR¹³R¹⁴, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)R¹³, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R¹³, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R¹³, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR¹³, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)NR¹³R¹⁴; en donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclicos; en donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, un -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, -O(arilo),

-O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)arilo o -N(alquil C₀-C₆)alquil(C₀-C₃)heteroarilo opcionalmente sustituidos independientes;

R¹² en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇,

-C(=O)R¹⁶; R¹⁶ se seleccionan entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇ y -arilo C₆-C₁₀;

R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -alquil(C₁-C₆)halo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, arilalquilo, alquilarilo o arilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(aril)-alquilo C₀-C₃, -O(heteroarilo), -O(heteroaril)-alquilo C₀-C₃, -N(alquilo C₀-C₆)₂, -N-alquil(C₀-C₆)cicloalquilo C₃-C₇ o -N-alquil(C₀-C₆)arilo independientes;

Cuando E es -H los compuestos para los cuales X₃ no es CH= o -CF= se excluyen de la invención;

L se selecciona independientemente entre un -alquil(C₁-C₅)-Q_m- sustituido con 1-6 T;

m es 0 o 1;

T es de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆;

Q es -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR²²-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR²²-, -NR²²-, -NR²²C(=O)-, -NR²²C(=O)₂-, -NR²²C(=S)-, -S-, -S(=O)-, o -S(=O)₂-; R²² se selecciona entre -alquilo C₁-C₆, y -arilo C₆-C₁₀; Cualquier N puede ser un N-óxido.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que puede existir en forma de isómeros ópticos, en donde dicho compuesto es una mezcla racémica o un isómero óptico individual.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-(3-(4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)metanosulfonamida, 4-(4-clorobencil)-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-nitrobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-cianobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-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-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-bencil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)bencil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, metil 4-((2-(3-acetamidofenil)-3,5-dioxo-2,3-dihidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzoato, N-(3-(4-(naftalen-1-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-bromobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-bencil-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-metoxibencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropilbencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-clorobencil)-6-metil-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metil-4-(naftalen-2-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((6-ciclopentilpiridin-3-il)metil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-difluorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,4-difluorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropoxibencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metil-4-(naftalen-1-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metil-4-(4-metilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metil-4-(4-metilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(3-metoxibencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 3-(4-(4-fluorobencil)-6-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-N-metilbenzamida, N-(3-(4-(4-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(4-nitrobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(4-metilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)bencil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)metanosulfonamida, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 1-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-3-metilurea, N-(3-(4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-(4-metilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)piridin-3-il)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)piridin-3-il)acetamida, 4-(4-clorobencil)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(2-metoxietil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-2-(2,3-dimetoxifenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(2-(morfolinometil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(2-oxopropil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobencil)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenil)-6-

metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobencil)-6-metoxi-2-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-(4-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorobencil)-6-metoxi-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-fluoro-5-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 2-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo, 4-(4-clorobencil)-2-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,4-diclorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-bencil-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-isopropilbencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(bifenil-3-ilmetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(dimetilamino)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(bifenil-4-ilmetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-bencil-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(4-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-isopropoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-dimetoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(6-ciclopentilpiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(6-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,4-difluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,4-difluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(1-metil-1H-indol-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(3,4-difluorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metoxi-4-(3-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 6-metoxi-2-fenil-4-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 6-metoxi-2-fenil-4-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,5-difluorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-benzoilbencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(4-(6-metoxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-dihidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)tiazol-2-il)acetamida, N-(3-(4-(furo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(benzo[d]oxazol-6-ilmetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 3-((6-metoxi-3,5-dioxo-2-fenil-2,3-dihidro-1,2,4-triazin-4(5H)-il)metil)benzonitrilo, N-(3-(4-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-(4-(hidroximetil)bencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-((6-cloro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 6-metoxi-2-fenil-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 6-metoxi-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(2,4-diclorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(6-(dietilamino)piridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 4-((5-clorotiofen-2-il)metil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-((5-clorobenzotiofen-3-il)metil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(2,4-difluorobencil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-((2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2-etilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-cianobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-

(4-((6-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-(dimetilamino)-3-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-((1-metilindolin-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((4-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-((5-isopropilpiridin-2-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(4-nitrobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(5-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-(4-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(3-(4-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, 6-metoxi-4-fenetil-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-2-metoxiacetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-3-metoxipropanamida, 4-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxifenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(tiazol-2-ilamino)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 6-metoxi-4-(4-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorofenetil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(3,4-dimetoxifenetil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 6-metoxi-4-(3-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 6-metoxi-4-(4-metoxifenetil)-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 4-(4-fluorofenetil)-6-metoxi-2-fenil-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(3-(6-metoxi-4-(3-metoxifenetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-bencil-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-fenetil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-(3-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-((1-metilindolin-5-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(dimetilamino)-3-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3,4-difluoro-2-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 6-metoxi-2-fenil-4-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, 2-(2-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-cianobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-(2-metoxibencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-ciano-3-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((6-cianopiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(benzofuran-5-ilmetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluorofenetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(3-fluoro-4-morfolinobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-3,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)bencil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-(3-(metoximetil)bencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(furo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(2-fluoro-5-(metoximetil)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluorobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(6-metoxi-4-(4-nitrobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(3-(dimetilamino)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-metoxi-4-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-

[illegible]

(5-(4-(4-cloro-3-(pirrolidin-1-il)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-(2,4-difluoro-3-isopropoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(4-ciano-2-fluoro-3-metoxibencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(5-(4-(4-cloro-3-morfolinobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(5-(4-(3-(dimetilamino)-4-(trifluorometil)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, 4-(4-cloro-3-metoxibencil)-2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,4-triazino-3,5(2H,4H)-diona, N-(2-fluoro-5-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)-N-metilacetamida, N-(5-(4-(4-cloro-3-(metoximetil)bencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluoro-3-morfolinobencil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(5-(4-((6-cloro-5-isopropilpiridin-3-il)metil)-6-metoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-2-fluorofenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-isopropil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-etil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-butil-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, 2-(6-bromo-4-(4-fluorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)benzonitrilo, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-(2-metoxietoxi)-4-(4-nitrobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(2-metoxietoxi)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(metilamino)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-etoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-bromo-4-(4-metilbencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-isopropoxi-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-bromo-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(dimetilamino)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-((dimetilamino)metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(metoximetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, metil 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxilato de, isopropil 2-(3-acetamidofenil)-4-(4-clorobencil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carboxilato de, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(3-(4-(4-clorobencil)-6-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida, N-(2-fluoro-5-(4-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxietoxi)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil)acetamida.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 y un portador o excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyos tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de un modulador alostérico positivo de GABA_B (potenciador).

8. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de ansiedad: Agorafobia, Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG), Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), Trastorno de Pánico, Trastorno de Estrés Post-traumático (TEPT), Fobia Social, Otras Fobias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias.

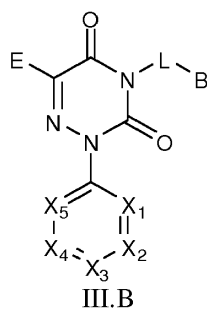
9. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la infancia: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad).

10. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en Trastornos alimenticios (Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa).

11. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de estado de ánimo: Trastornos Bipolares (I y II), Trastorno Ciclotímico, Depresión, Trastorno Distímico, Trastorno depresivo Mayor, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Sustancias.

12. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos psicóticos: Esquizofrenia, Trastorno Delirante, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias.

13. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos cognitivos: Delirio, Delirio Persistente Inducido por Sustancias, Demencia, Demencia Debida a Enfermedad por VIH, Demencia Debida a Enfermedad de Huntington, Demencia Debida a Enfermedad de Parkinson, Demencia de tipo Alzheimer, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Deterioro Cognitivo Leve.
14. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la personalidad: Trastorno de la Personalidad Obsesivo-Compulsivos, Esquizoide, trastorno Esquizotípico.
15. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos relacionados con sustancias: Abuso de alcohol, Dependencia del alcohol, Síndrome de abstinencia alcohólico, Delirio por síndrome de abstinencia alcohólico, Trastorno psicótico inducido por alcohol, Dependencia de anfetaminas, anfetaminas, Dependencia de cocaína, Síndrome de abstinencia de cocaína, Dependencia de nicotina, Síndrome de abstinencia de nicotina, Dependencia de opioides, Síndrome de abstinencia de opioides.
16. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios del sistema nervioso central seleccionados entre formas de esclerosis múltiple tales como esclerosis múltiple benigna, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiples con remisiones o recurrencias, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple progresiva o recurrente.
17. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor inflamatorio o neuropático, dolor post-operatorio.
18. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de la epilepsia y los temblores.
19. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de la incontinencia urinaria de urgencia.
20. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo de enfermedades de reflujo gastroesofágicas, relajaciones transitorias del esfínter esofágico, dispepsia, trastornos gastrointestinales funcionales y síndrome del intestino irritable.
21. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de la espasticidad y la rigidez de la musculatura esquelética, la lesión de la médula espinal, la parálisis cerebral.
22. Use de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 para preparar un trazador para tomar imágenes de receptores GABA_B.
23. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 combinados con un agonista del receptor GABA_B para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyos tratamiento o prevención son afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de GABA_B.
24. Un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la formula III.B



y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, en donde:

B se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno a 5 Y, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 8 Y, en donde dicho grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S;

Y es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -NO₂, -CN, -CF₃, un opcionalmente sustituidos -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹, -alquil(C₀-C₆)NR²R³, -alquil(C₀-C₆)-SR²;

R¹ en cada aparición se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆;

R² y R³ son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆;

X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CR⁶=, -N=;

R⁶ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCF₃, -CN, -CF₃, -NO₂, un opcionalmente sustituidos -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR⁷, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-SR⁸, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸C(=O)R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸C(=O)₂R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR⁸S(=O)₂R⁹, -alquil(C₀-C₆)-NR¹⁰C(=O)NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂R⁸, -alquil(C₀-C₆)-S(=O)₂NR⁸R⁹, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)R⁸, -alquil(C₀-C₆)-C(=O)OR⁷, -alquil(C₁-C₆)-C(=O)NR⁸R⁹;

R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇;

E se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquil(C₀-C₆)OR¹²,

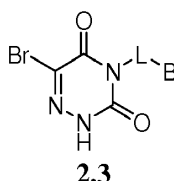
-alquil(C₀-C₆)-NR¹³R¹⁴;

R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇;

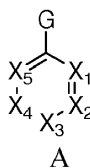
L se selecciona independientemente entre un -alquilo C₁-C₅ sustituido con 1-6 T;

T es de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆;

que comprende permitir que un compuesto de formula 2.3



reaccione con el ácido o éster aril- o heteroarilborónico de formula A en presencia de sistemas catalizadores de cobre y una base



en donde:

G es un ácido borónico, boronato (p. ej. boronato de dimetilo, boronato de pinacol y similares)

Y el producto de reacción resultante se somete a continuación a desplazamiento nucleofílico del bromo por medio de diversos grupos para proporcionar el compuesto de fórmula III.B.

FIGURA

