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

(21) **PI0614101-3 A2**

BRPI0614101A2

(22) Data de Depósito: 02/08/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)

(51) Int.Cl.:
C07D 401/12
A61K 31/4439
A61P 35/02

(54) Título: **DERIVADOS DE FENILPIRIDINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS**

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2005 EP 05 016956.4

(73) Titular(es): F Hoffmann-La Roche AG

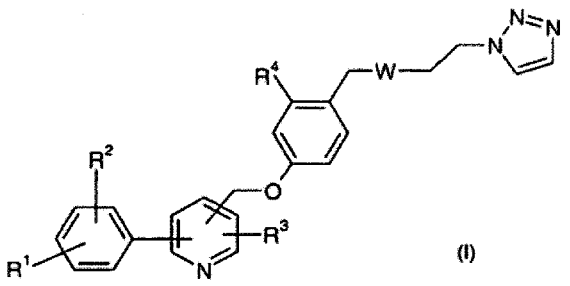
(72) Inventor(es): Birgit Bossenmaier, Edgar Voss, Hans-Willi Krell , Irene Kolm, Lothar Kling, Rolf Juchem, Thomas Friess, Thomas Von Hirschheydt

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007646 de 02/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017169de 15/02/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE FENILPIRIDINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS. A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I seus sais farmace uticamente aceitáveis, formas enantioméricas, diastereoisômeros e racematos, a preparação dos compostos acima mencionados, composições farmacêuticas contendo-os e sua fabricação, bem como o uso dos compostos acima mencionados no controle ou prevenção de doenças tais como o câncer.



(I)

PI0614101-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE FENILPIRIDINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS".**

A presente invenção refere-se aos novos derivados de fenilpiridina, a um processo para sua fabricação, composições farmacêuticas contendo-os e sua fabricação, bem como o uso destes compostos como agentes farmaceuticamente ativos.

Fundamentos da Invenção

O tratamento de doenças do câncer é de grande importância na medicina. Existe uma necessidade mundial de terapias de câncer eficazes com a finalidade de obter um tratamento que seja apropriado para um paciente e seja orientado ao alvo. Isto pode ser observado no grande número de estudos científicos que recentemente surgiram nos campos de oncologia aplicada e pesquisa fundamental com relação à terapia de câncer.

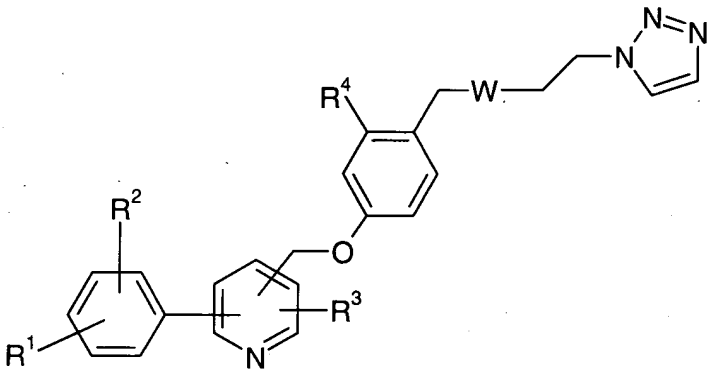
Os efeitos de inibidores de tumor são devidos a uma variedade muito ampla de mecanismos, somente alguns dos quais são conhecidos. Não é incomum para fármacos de tumor conhecidos ser descoberto terem novos mecanismos de ação. Isto deve também ser esperado no caso dos compostos de acordo com a invenção. Muitos fármacos de tumor agem por meio de mecanismos tais como bloqueando o mecanismo de divisão celular, impedindo o tumor de ser suprido com nutrientes e oxigênio (anti-angiogênese), prevenindo metástase, prevenindo a recepção e a transmissão avançada de sinais de crescimento para a célula de tumor ou forçando a célula de tumor para dentro da morte de célula programada (apoptose).

Por que elas têm diferentes mecanismos de ação, incluindo interação com diferentes alvos intracelulares, agentes citostáticos clinicamente relevantes são freqüentemente administrados em combinação a fim de obter um efeito terapêutico sinérgico.

WO 98/03505, WO 01/77107, WO 03/031442 WO 03/059907 referem-se aos compostos heterocíclicos como inibidores de tirosina cinase que são úteis como agentes de anti-câncer.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral I,



fórmula I,

em que,

R^1 é halogênio, alquila, alcóxi, alquila halogenada ou alcóxi halogenado;

R^2 é hidrogênio ou halogênio;

R^3 é hidrogênio ou $(C_1\text{-}C_3)$alquila;

R^4 é hidrogênio ou $(C_1\text{-}C_3)$alquila;

W é $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)- ou $-S(O)_2-$;

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Os compostos da presente invenção mostram atividade anti-proliferativa. Os objetos da presente invenção são os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, formas enantioméricas, diastereoisômeros e racematos, a preparação dos compostos acima mencionados, composições farmacêuticas contendo eles e sua fabricação bem como o uso dos compostos acima mencionados no controle ou prevenção de doenças, especialmente de doenças e distúrbios como mencionado acima tipo cânceres humanos comuns (por exemplo, câncer de mama, câncer gastrointestinal (câncer de colo, retal ou estômago), leucemia e ovariano, câncer bronquial e pancreático) ou na fabricação de composições farmacêuticas correspondentes.

Descrição Detalhada da Invenção

O termo "alquila" como usado aqui significa um hidrocarboneto de cadeia linear ou de cadeia ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono, tais como metila, etila, n-

propila, isopropila, n-butila, 2-butila, t-butila, n-pentila, 3-metil-butila, 2-metil-butila, n-hexila, 3-metil-pentila, 2-etil-butila, 3,3-dimetil-butila, 2,2-dimetil-butila ou 2,3-dimetil-butila.

O termo "alcóxi" como usado aqui significa um grupo alquil-O em que a alquila é definida como acima.

O termo "alquila halogenada" como usado aqui significa um grupo alquila como definido acima que é substituído uma a cinco vezes, preferivelmente uma a três vezes, por halogênio, preferivelmente por flúor ou cloro, mais preferivelmente por flúor. Exemplos são difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, perfluoretila, e os semelhantes, mais preferivelmente trifluorometila.

O termo "alcóxi halogenado" como usado aqui significa um grupo alcóxi como definido acima que é substituído uma a cinco vezes, preferivelmente uma a três vezes, por halogênio, preferivelmente por flúor ou cloro, mais preferivelmente por flúor. Exemplos são difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, perfluoroetóxi e os semelhantes, mais preferivelmente trifluorometóxi.

O termo "halogênio" como usado aqui significa flúor, cloro e bromo, preferivelmente flúor e cloro.

Uma posição preferida do substituinte R^1 no anel de fenila nas fórmulas I, Ia e Ie é relativa à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila das fórmulas I, Ia e Ie.

Como usado aqui, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto significa uma quantidade do composto que é eficaz para prevenir, aliviar ou melhorar sintomas de doenças ou prolongar a sobrevivência do paciente que está sendo tratado. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz inclui-se na versatilidade na técnica.

A quantidade ou dosagem terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com essa invenção pode variar dentro de amplos limites e pode ser determinada em uma maneira conhecida na técnica. Tal dosagem será ajustada às necessidades individuais em cada caso particular incluindo o(s) composto(s) específico(s) sendo administrado(s), a rotina de adminis-

tração, a condição que está sendo tratada, bem como o paciente que está sendo tratado. Em geral, no caso de administração oral ou parenteral para humanos adultos pesando aproximadamente 70 Kg, uma dosagem diária de cerca de 10 mg a cerca de 10,000 mg, preferivelmente de cerca de 200 mg a cerca de 1,000 mg, deve ser apropriada, embora limite superior possa ser excedido quando indicado. A dosagem diária pode ser administrada como uma simples dosagem ou em doses divididas, ou para administração parenteral, ela pode ser dada como infusão contínua.

Como usado aqui, um "portador farmaceuticamente aceitável" destina-se a incluir qualquer e todo material compatível com administração farmacêutica incluindo solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes de anti-bactérias e anti-fungos, agentes retardantes de absorção, e outros materiais e compostos compatíveis com administração farmacêutica. Exceto a medida em que qualquer agente ou meio convencional é incompatível com o composto ativo, o uso deste nas composições da invenção é contemplado. Compostos ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

Como usado aqui, em relação à espectometria de massa (MS) o termo "ESI+" refere-se ao modo de ionização de eletrovaporização positiva.

Uma modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

W é -O-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é -O-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

W é -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é hidrogênio.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 e R^4 são hidrogênio.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 e R^4 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é hidrogênio; e

W é -O-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 e R^4 são hidrogênio; e

W é -O-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é hidrogênio; e

W é -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 e R^4 são hidrogênio; e

W é -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é $(C_1$-$C_3)$alquila.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio; e

R^4 é $(C_1$-$C_3)$alquila.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é $(C_1$-$C_3)$alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é $(C_1$-$C_3)$alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é $(C_1$-$C_3)$alquila; e

W é -O-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I,

em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio; e

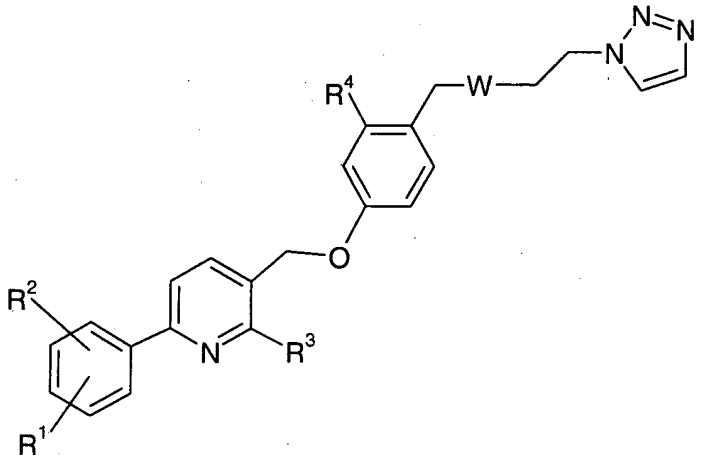
W é -CH_2-, -O-, -S- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado; e

W é -CH_2-, -O-, -S- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a,



fórmula I-a,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima,

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O-, -S- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado; e

W é $-CH_2-$, -O-, -S- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina; e

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é alquila halogenada;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[2-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina;

5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina; e

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-

trifluorometil-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é alcóxi halogenado;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina; e

2-metil-3-[2-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é alquila halogenada;

R^2 é flúor; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina; e

6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^2 é hidrogênio;

R^3 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^2 e R^3 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que W é -O-.

Tal composto é por exemplo:

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que W é -S(O)-.

Tal composto é por exemplo:

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que W é -S-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio ou alquila halogenada;

R^2 é hidrogênio; e

W é -S-.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina; e

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-

fenoximetil]-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que W é $-S(O)_2-$.

Tal composto é, por exemplo:

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfonylmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado, que são ligados na posição *para* com relação à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila de fórmula I-a;

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é cloro ou alquila halogenada, que são ligados na posição *para* com relação à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila de fórmula I-a;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O- ou -S-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é cloro ou alquila halogenada, que são ligados na posição *para* com relação à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila de fórmula I-a;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é cloro ou alquila halogenada, que são ligados na posição *para* com relação à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila de fórmula I-a;

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é cloro que é ligado na posição *para* com relação à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila de fórmula I-a;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

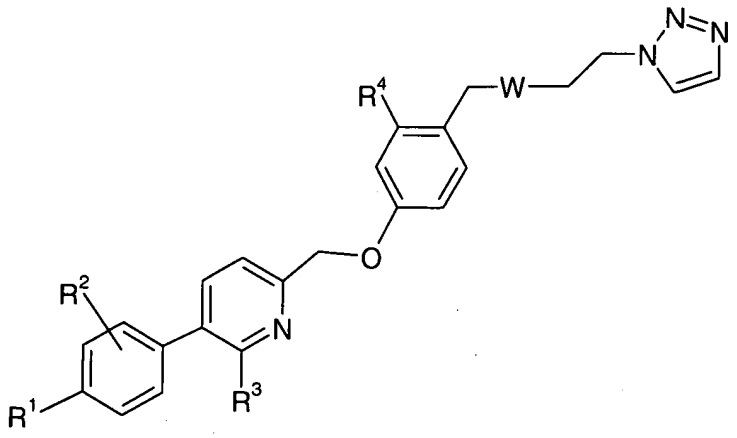
Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^1 é alquila halogenada, que é ligada na posição para com relação à ligação direta entre a fenila e o anel de piridila de fórmula I-a;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-b,



fórmula I-b,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima,

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-b, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-b, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-b, em que

R^1 é alquila halogenada;

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina; e

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula

I-b, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 é hidrogênio;

R^4 é $(C_1\text{-}C_3)$alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-b, em que

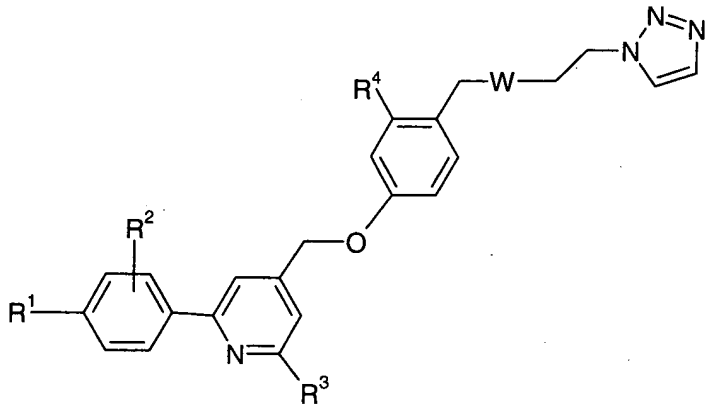
R^1 é alquila halogenada;

R^2 e R^3 são hidrogênio;

R^4 é $(C_1\text{-}C_3)$alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-c,



fórmula I-c,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima,

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-c, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-c, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

4-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina; e

4-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-c, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 é hidrogênio;

R^4 é $(C_1\text{-}C_3)$alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-c, em que

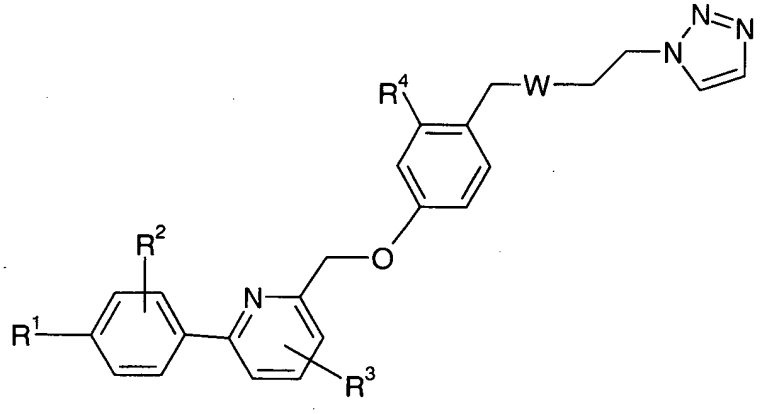
R^1 é alquila halogenada ou alcóxi halogenado;

R^2 é hidrogênio;

R^4 é $(C_1\text{-}C_3)$alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d,



fórmula I-d,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima,

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^2 e R^3 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 e R^3 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina; e

2-(3-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 e R^3 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

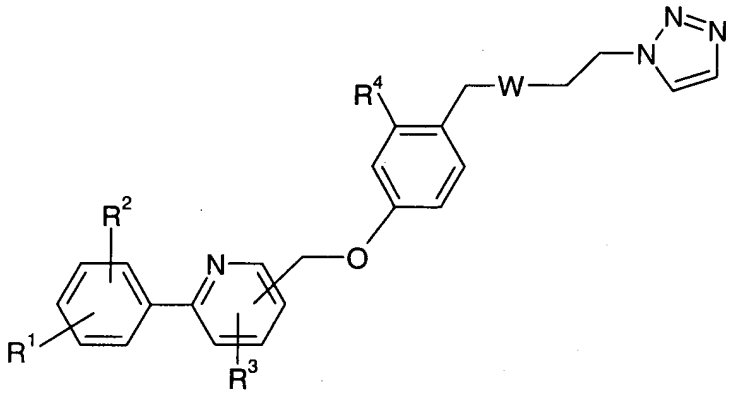
R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 e R^3 são hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-e,



fórmula I-e,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima,

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-e, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$, -O- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-e, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

W é $-CH_2-$, -O-, -S- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-e, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

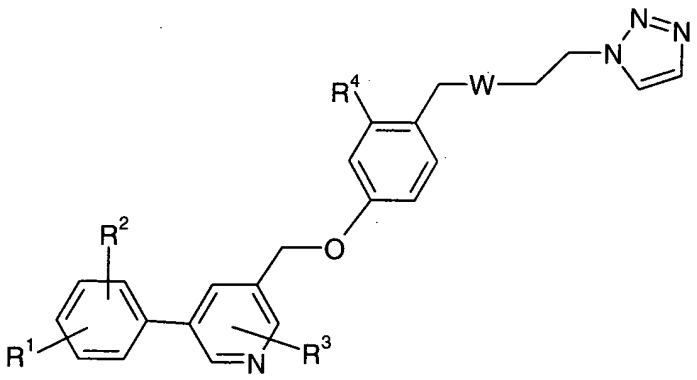
Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-e, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 é hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-f,



fórmula I-f,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima,

e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-f, em que

R^2 e R^3 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-f, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 e R^3 são hidrogênio; e

W é $-CH_2-$.

Tais compostos, por exemplo, podem ser selecionados do grupo consistindo em:

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

3-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

3-(4-cloro-fenil)-5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina; e

3-(3-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-f, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^2 e R^3 são hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

W é -S-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

W é $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-a, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-b, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-c, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^2 e R^3 são hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-e, em que

R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$, -O-, -S- ou -S(O)-.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade são os compostos de acordo com a fórmula I-d, em que

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

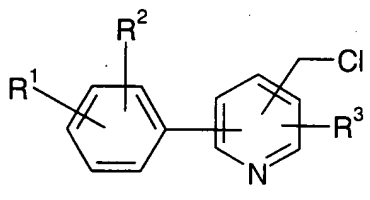
R^2 é hidrogênio;

R^4 é (C_1-C_3)alquila; e

W é $-CH_2-$.

Outra modalidade da invenção é um processo para a fabricação dos compostos de fórmula I, em que

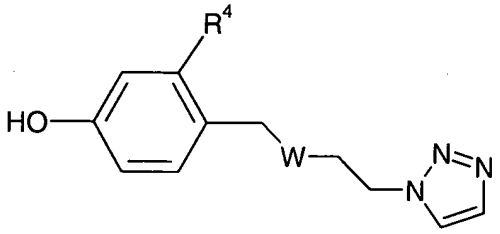
(a) o composto de fórmula II



fórmula II,

em que R^1, R^2 e R^3 têm significado como dado na fórmula I acima,

é reagido com um composto de fórmula III



fórmula III,

em que R^4 e W têm o significado dado na fórmula I acima, para fornecer o respectivo composto de fórmula I;

(b) referido composto é isolado da mistura de reação, e

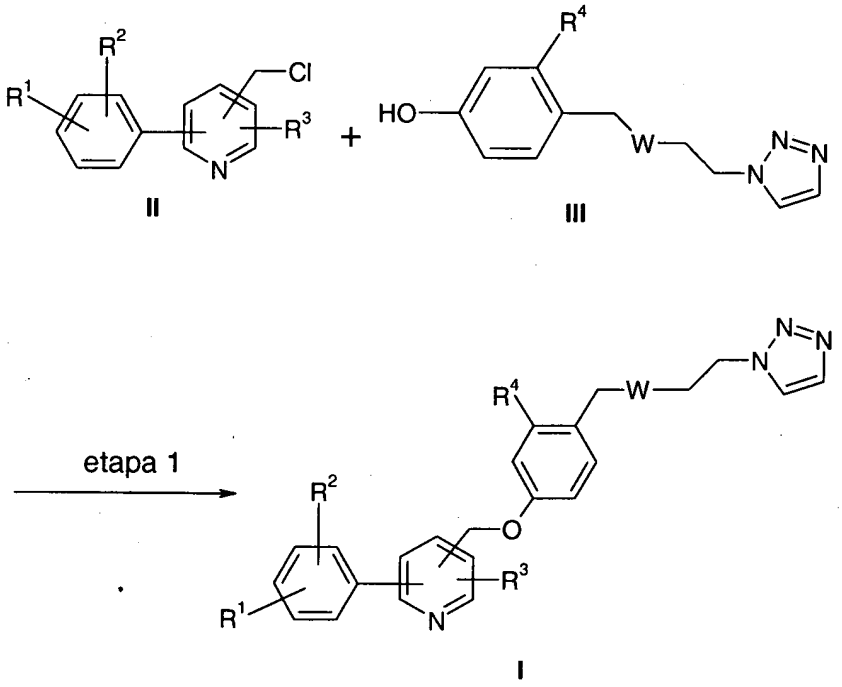
(c) se desejado, convertido em um sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I ou I-a, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que são objeto da presente invenção, podem ser preparados por qualquer processo conhecido a ser aplicável à preparação de compostos quimicamente relacionados. Tais processos, quando usados para preparar um composto de fórmula I ou I-a, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, são ilustrados pelos seguintes esquemas representativos 1 a 3 e exemplos em que, a menos que de outra maneira estabelecido, R^1, R^2, R^3, R^4, e W tenham significado dado aqui anteriormente. Materiais de partida necessários são comercialmente disponíveis ou eles podem ser obtidos por procedimentos padrão de química orgânica. A preparação de tais materiais de partida é, por exemplo, descrita dentro dos exemplos acompanhantes ou na literatura citada abaixo com respeito aos esquemas 1 a 3. Alternativamente materiais de partida necessários são obtidos por procedimentos análogos àqueles ilustrados que estão dentro da experiência ordinária de um químico orgânico ou eles podem ser preparados de acordo com WO 2005/049573, WO 03/068749, WO 2004/007439, EP 0 284 174, US 6,716,863 ou US 6,743,924.

Esquema 1:

No esquema 1 um método preferido para a preparação dos compostos de fórmula I é descrito.

Esquema 1



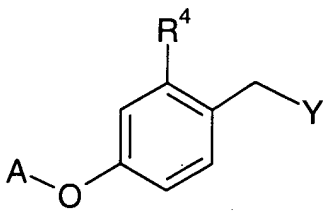
No esquema 1, R^1, R^2, R^3, R^4 e W têm o significado como dado acima para a fórmula **I**.

Os derivados de fórmula **I** podem ser obtidos por reações bem conhecidas a alguém versado na técnica, por exemplo, por alquilação de compostos de fórmula **III** com compostos de fórmula **II** de acordo com a etapa 1 esquema **1**. A alquilação pode ser realizada na presença de iodeto de potássio ou iodeto de sódio em solventes tipol N,N-dimetilformamida (DMF), metanol, etanol, isopropanol e 2-butanona. Bases típicas para esta reação são metilato de sódio, hidreto de sódio, amida de diisopropila de lítio ou carbonato de césio. As temperaturas de reação podem variar de 0°C a 150°C.

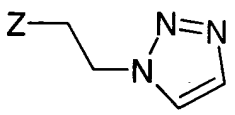
A preparação das clorometil-fenilpiridinas de fórmula **II** é descrita no esquema **2** e esquema **3** baixo.

Os intermediários fenólicos de fórmula III, em que W é $-CH_2-$, podem ser preparados, por exemplo, de acordo com US 6.743.924 ou US 6.716.863.

Os intermediários fenólicos de fórmula III, em que W é -O-, -S-, $-S(O)-$ ou $-S(O)_2$, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula **IV** com um composto de fórmula **V**



fórmula **IV**



fórmula **V**,

em que

A indica um grupo de proteção adequado como definido abaixo,

Y indica um grupo de tiol e

Z indica um grupo de partida adequado como definido abaixo,

oxidação opcional (com, por exemplo, ácido meta-cloro-perbenzóico (mCPBA) ou Oxone®) do tioéter obtido para produzir um sulfóxido ou uma sulfona, e remoção subseqüênte do grupo de proteção A.

ou alternativamente

A indica um grupo de proteção adequado como definido abaixo, e

um de Y ou Z indica um grupo hidróxi,

enquanto o outro indica um grupo de partida adequado e como definido abaixo,

e remoção subseqüente do grupo de proteção A.

Reações de compostos de fórmula **IV** com compostos de fórmula **V** são bem conhecidas na técnica. Tipicamente, tal reação de alquilação pode ser realizada em solventes tipo N,N-dimetilformamida (DMF), metanol, etanol e isopropanol. Bases típicas para esta reação são carbonatos alcalinos, metilato de sódio, hidreto de sódio ou amida de isopropila de lítio. As temperaturas de reação podem variar de 20°C a 150°C. Outros procedimentos de alquilação preferidos fazem uso de carbonatos alcalinos como bases em solventes tipo cetonas, por exemplo, carbonato de césio em butanona em temperatura de refluxo, ou hidreto de sódio em DMF em temperatura ambiente. Grupos adequados de partida Y são aqueles tipicamente usados nas reações de alquilação e bem conhecidos pelo técnico experiente. Exemplos de tais grupos de partida são, dentre outros, os ânions de halogênios, especialmente iodeto, bromo ou cloreto, p-toluenossulfonato (tosilato), meta-

nossulfonato (mesilato), trifluorometanossulfonato (triflato) ou o grupo azida.

O grupo de proteção hidróxi A como mencionado aqui é um grupo de proteção convencional como conhecido pelo técnico experiente. Exemplos são terc-butoxicarbonila (boc), propen-3-ila (alil), trifenilmetila (tritil) e grupos silila, por exemplo, terc-butil-dimetil-silila, triisopropil-silila.

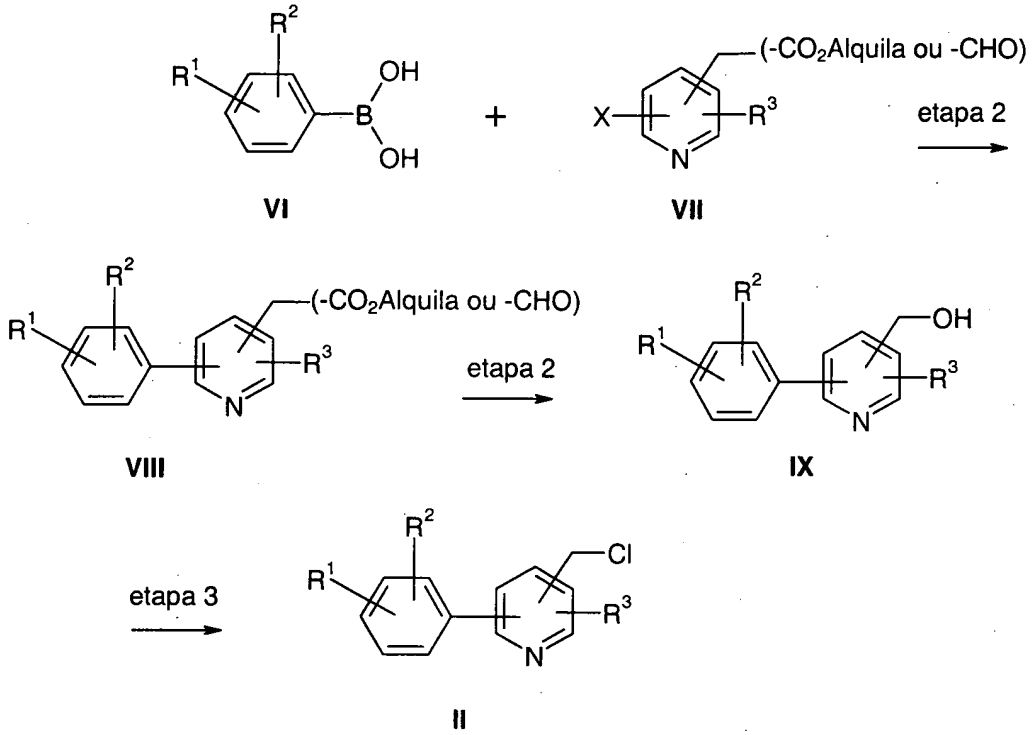
A remoção de um grupo de proteção no átomo hetero depende da natureza de tal grupo. Exemplos típicos são a remoção de um grupo tritila sob condições acídicas, por exemplo, com ácido fórmico aquoso em tetraidrofurano (THF) sob refluxo ou a remoção de um grupo terc-butoxicarbonila com ácido trifluoroacético em diclorometano em temperatura ambiente ou a remoção de um grupo silila substituído com fluoreto de tetrabutilamônio em THF aquoso em temperatura ambiente. Um grupo alila pode suavemente ser removido tratando-se o substrato com quantidades catalíticas de um complexo de paládio, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$ em diclorometano na presença de um receptor alila tal como ácido 1,3-dimetilbarbitúrico.

Esquema 2 e Esquema 3:

No esquema **2** e esquema **3** um método preferido para a preparação das clorometil-fenilpiridinas de fórmula **II** ou fórmula **II-a**, que representa importantes intermediários para a preparação dos compostos de fórmula **I** ou **I-a** é descrito.

As clorometil-fenilpiridinas de fórmula **II** podem ser preparadas por dois métodos gerais, o primeiro mostrado no esquema **2** envolvendo um Acoplamento Suzuki-Miyaura, que segue um acesso mais geral a esta classe de composto. O segundo método, que é mostrado no esquema **3**, fornece fácil acesso aos compostos com uma substituição de fenila na posição *orto* (fórmula **II-a**).

Esquema 2

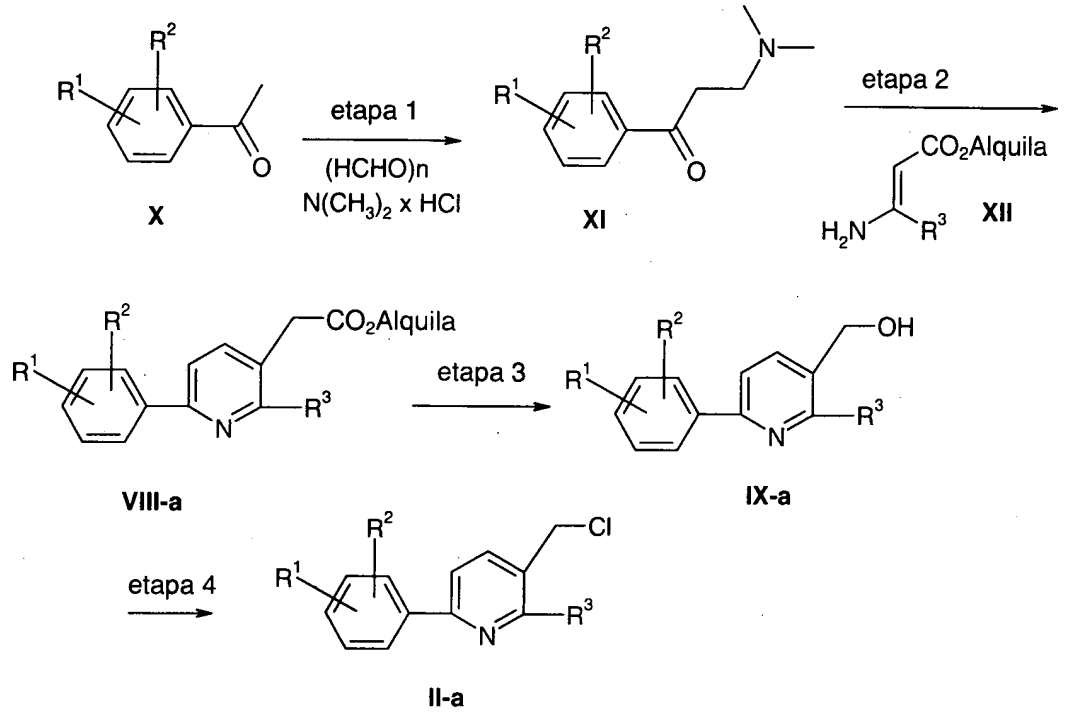


No esquema **2**, R^1, R^2 e R^3 têm significado como dado acima para a fórmula **I** e X é iodo ou bromo.

Na etapa 1, os compostos de fórmula **VI** e fórmula **VII** são reagidos em uma reação de acoplamento (Acoplamento Suzuki, etapa 1) que pode ser realizada sob condições de reação diferentes bem conhecidas na literatura. As condições de reação diferentes são descritas em Meier, P., e outro, Synthesis (2003) 551-554 e WO 2005/040100, incluindo uma mistura de 1,2-dimetoxietano e solução de carbonato de sódio aquosa, o útimo incluindo preparação como a base requerida, junto com o uso de tetacistrifenilfosfina de paládio como catalisador.

A transformação dos derivados de fenilpiridina obtidos de **VIII** na etapa 2, esquema **2**, ao álcoois correspondentes **IX** é obtida por hidretos de complexo, mais convenientemente com diisobutilaluminioidrido (DIBAL) ou hidreto de alumínio de lítio em tetraidrofurano (THF). Na etapa 3, esquema **3**, os álcoois obtidos de fórmula **IX** são reagidos com cloreto de tionila em diclorometano para produzir os cloretos de fórmula **II**.

Esquema 3



No esquema **3**, R^1, R^2 e R^3 têm o significado como dado acima para a fórmula I.

Heterociclos de fórmula **II-a** podem ser preparados por uma rotina alternativa mostrada no esquema **3**. em uma síntese tipo Mannich, uma mistura de cetonas de fórmula **X** com paraformaldeído e hidrocloreto de dimetilamida em um solvente tipo etanol na presença de um ácido tipo 37% de HCl é aquecida ao refluxo durante 2 a 10 horas para fornecer aminocetonas de fórmula **XI** (esquema **3**, etapa 1). A reação de compostos de fórmula XI com ésteres de ácido 3-aminocrotônicos de fórmula XII em ácido acético em refluxo durante 2 a 8 horas fornece ésteres de fórmula VIII-a (esquema 3, etapa 2) (veja, por exemplo, WO 2005/049573), que são convertidos em álcoois de fórmula IX-a (esquema 3, etapa 3) e subseqüentemente a cloretos de fórmula II-a (esquema 3, etapa 4) pelos mesmos métodos descritos para os compostos de fórmula IX e de fórmula II no esquema 2, etapa 2 e esquema 2, etapa 3).

Piridinas **II-a** podem alternativamente ser procedimentos sintetizados descritos em Al-Saleh, B., e outro, J. Heterocyclic Chem. 39 (2002) 1035-1038.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem existir na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais de adição de ácido convencionais que retêm a efetividade biológica e as propriedades dos compostos de fórmula I e são formadas de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácido incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico e ácido nítrico, e aqueles derivados de ácidos orgânicos tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico e os semelhantes. A modificação química de um composto farmacêutico (isto é, um fármaco) em um sal é uma técnica bem conhecida pelos químicos farmacêuticos para obter estabilidade química e física aperfeiçoada, higroscopicidade, fluidez e solubilidade de compostos. Veja, por exemplo, Stahl, P. H., e Wermuth, G., (editoras), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich, (2002) ou Bastin, R.J., e outro, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435.

Os preferidos são os sais farmaceuticamente aceitáveis, que são formados com ácido p-toluenossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido metanossulfônico e ácido hidroclórico.

Os compostos de fórmula I podem conter um ou vários centros quirais e podem em seguida ser apresentados em uma forma racêmica ou opticamente ativa. Os racematos podem ser separados de acordo com métodos conhecidos nos enantiômeros. Por exemplo, sais diastereoméricos que podem ser separados por cristalização são formados de misturas racêmicas por reação com um ácido opcionalmente ativo tal como, por exemplo, ácido D- ou L- canforsulfônico. A separação alternativamente dos enantiômeros pode também ser obtida usando cromatografia em fases de HPLC quirais que são comercialmente disponíveis.

Atividade farmacológica

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Descobriu-se que os

referidos mostraram atividade anti-proliferativa. Conseqüentemente os compostos da presente invenção são úteis na terapia e/ou prevenção de distúrbios proliferativos tais como câncer. A atividade dos presentes compostos como inibidores anti-proliferativos é demonstrada pelo ensaio biológico seguinte:

Ensaio de CellTiter-Glo™ em células de HEK293

O Ensaio de Viabilidade de Célula Luminescente CellTiter-Glo™ (Promega) é um método homogenoso de determinar o número de células viáveis em cultura com base na quantificação do ATP presente, que sinaliza a presença de células metabolicamente ativas.

Células HEK293 (linhagem de célula renal embriônica humana tranformada por 5 fragmentos de Adenovírus, ATCC-No. CRL 1573) foram cultivadas no Meio Eagle Modificado de Dulbecco's (DMEM) com Glutamax™ (Invitrogen, 31966-021), 5% de Soro de Bezerro Fetal **(FCS, Sigma Cat-No. F4135 (FBS)),** 100 Unidades/ml de penicilina/100µg/ml de estreptomicina (= Pen/Strep from Invitrogen Cat. No. 15140). Para o ensaio a as células foram semeadas em placas de 384 cavidades, 5000 células por cavidade, no mesmo meio. No dia seguinte os compostos teste foram adicionados em várias concentrações variando de 3 µM a 0,00015 µM (10 concentrações, 1:3 diluído). Após 7 dias o ensaio CellTiter-Glo™ foi terminado de acordo com as instruções da fabricação (Ensaio de Viabilidade de Célula Luminescente CellTiter-Glo™, de Promega). Em resumo: a placa celular foi equilibrada para temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos e em seguida o reagente CellTiter-Glo™ foi adicionado. Os conteúdos foram cuidadosamente misturados durante 15 minutos para induzirem lise celular. Após 45 minutos o sinal luminescente foi avaliado em Victor 2, (espectrofotômetro de multicavidade de varredura).

Detalhes:

1. dia:

- Meio: Meio Eagle modificado de Dulbecco's (DMEM) com Glutamax™ (Invitrogen, 31966-021), 5% de Soro de Bezerro Fetal (FCS, Sigma Cat-No. F4135 (FBS)), Pen/Strep (Invitrogen Cat. No. 15140).

- HEK293 (ATCC-No. CRL 1573): 5000 células em 60 µl por cavidade de placas de 384 cavidades (Greiner 781098, placas brancas)

- Incubadas 24 h a 37°C, 5% de CO_2

2. dia: Indução (Teste de substância):

Em geral as macerações de diluições são 1:3

a) Adicionar 8 µl de solução de matéria-prima a 10 mM de composto a 72 µl de DMSO

b) diluir 9x 1:3 (sempre 30 µl para 60 µl de DMSO) nesta diluição de DMSO (resulta em 10 cavidades com concentrações de 1000 µM a 0,06 µM)

c) diluir cada concentração 1: 4,8 (10 µl de diluição de composto a 38 µl de média)

d) diluir cada concentração 1: 10 (10 µl de diluição de composto a 90 µl de média)

e) adicionar 10 µl de cada concentração a 60 µl de média na placa de célula

- resultando na concentração final de DMSO: 0,3% em cada cavidade

- e resultando na concentração final de compostos de 3 µM a 0,00015 µM

- Incubar 168 horas (7 dias) a 37°C, 5% de CO_2.

Análises:

- Adicionar 30 µl de Reagente CellTiter-Glo™ /cavidade,

- agitar 15 minutos em temperatura ambiente

- incubar mais 45 minutos em temperatura ambiente sem agitação.

Medição:

- Espectrofotômetro de multicavidade de varredura de Victor 2 (Wallac), modo de Luminescência

- Determinar o IC50 com XL-fit (*software* XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)).

Uma inibição significante de viabilidade de célula HEK293 foi

detectada, que é exemplificada pelos compostos mostrados na Tabela 1.

Resultados: Tabela 1

Exemplos	IC50 HEK293 [nM]
5	89
4	365
3, 6, 7, 8, 11, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 27, 42	5-1000
9, 13, 15, 18, 23, 26, 28, 30,33,35, 38, 43	1000-5000

Os compostos de acordo com essa invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e moles, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser administrada reativamente, por exemplo, na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeções.

As composições farmacêuticas mencionadas acima podem ser obtidas processando os compostos de acordo com essa invenção com portadores farmaceuticamente aceitáveis, orgânicos ou inorgânicos. Lactose, amido de milho ou derivados destes, tálco, ácidos esteáricos ou estes sais e os semelhantes podem ser usados, por exemplo, como tais portadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Portadores adequados para cápsulas de gelatina moles são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis líquidos e semi-sólidos e os semelhantes. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum portador é, entretanto, usualmente requerido no caso de cápsulas de gelatina moles. Portadores adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetável e os semelhantes. Portadores adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais hidrogenados, ceras, gorduras, polióis líquidos ou semi-sólidos e os semelhantes.

As composições farmacêuticas podem, além disso, conter preservativos, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmóti-

ca, tampões, agente de mascaramento ou anti-oxidantes. Eles podem também conter ainda outras substâncias farmaceuticamente disponíveis.

Composições farmacêuticas compreende, por exemplo, o seguinte:

a) formulação de comprimido (Granulação Úmida):

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
1.	Composto de fórmula (I)	5	25	100	500
2.	DTG de lactose anidrosa	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulose microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de Magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimento de fabricação:

1. Misturar itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.
2. Secar os grânulos a 50°C.
3. Passar os grânulos através de equipamentos de moagem adequados.
4. Adicionar 5 itens e misturar durante três minutos; comprimir em uma prensa adequada.

b) Formulação de Cápsula:

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
1.	Composto de fórmula (I)	5	25	100	500
2.	Lactose hidrosa	159	123	148	---
3.	Amido de Milho	25	35	40	70
4.	Tálco	10	15	10	25
5.	Estearato de Magnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimento de Fabricação:

1. Misturar itens 1, 2 e 3 em uma mistura adequada durante 30 minutos.
2. Adicionar intens 4 e 5 e misturar durante 3 minutos.
3. Carregar em uma cápsula adequada.

Medicamentos ou composições farmacêuticas contendo um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável des-

te e um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis também são um objeto da presente invenção, como é um processo para sua produção, que compreende trazer um ou mais compostos da presente invenção e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis e, se desejado, um ou mais outras substâncias terapeuticamente disponíveis em uma forma de administração galênica junto com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com a invenção os compostos da presente invenção bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis no controle ou prevenção de doenças. Baseados na atividade anti-proliferativa, referidos compostos são úteis para o tratamento de doenças tais como câncer em humanos ou animais e para a produção de medicamentos correspondentes. A dosagem depende de vários fatores tais como maneira de administração, espécies, idade e/ou estado individual de saúde.

Outra modalidade da invenção é composição farmacêutica, contendo um ou mais compostos de fórmula I junto com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis.

Outra modalidade da invenção é composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula I junto com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis. Ainda outra modalidade da invenção é referida composição farmacêutica para a inibição de crescimento de tumor.

Outra modalidade da invenção é a composição farmacêutica, contendo um ou mais compostos de acordo com a fórmula I, para o tratamento de câncer.

Outra modalidade da invenção é a composição farmacêutica, contendo um ou mais compostos de fórmula I como ingredientes ativos junto com portadores farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de cânceres de colorretal, mama, pulmão, próstata, pancreático, gástrico, bexiga, ovariano, melanoma, neuroblastoma, cervical, rim ou renal, leucemias ou linfomas.

Ainda outra modalidade da invenção é o uso de um composto de fórmula I para a fabricação de composições farmacêuticas correspondentes

para a inibição de crescimento de tumor.

Outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com a fórmula I, para a fabricação de composições farmacêuticas correspondentes para o tratamento de câncer.

Outra modalidade da invenção é o uso dos compostos de fórmula I como agentes anti-proliferantes.

Ainda outra modalidade da invenção é o uso de um composto de fórmula I para o tratamento de câncer.

Os seguintes exemplos e referências são fornecidos para ajudar no entendimento da presente invenção, o escopo real do qual é mencionado nas reivindicações anexas. Entende-se que modificações podem ser feitas nos procedimentos mencionados sem afasta-se do espírito da invenção.

Exemplos:

Exemplo 1

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

Preparação de 2-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

i) 5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbaldeído

439 mg (0,38 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ foram adicionados sob argônio em temperatura ambiente (r.t.) a uma solução de 823 mg (3,76 mmol) de 5-bromo-piridina-2-carbaldeído em 30 ml de 1,2-dimetoxietano e agitados durante 15 minutos. 14,5 ml (29,0 mmol) de 2 M de solução de carbonato de sódio e 1,00 g (5,27 mmol) de ácido 4-trifluorometil-fenilborônico foram adicionados e a mistura aquecida para temperatura de ebulição durante 18 horas (h). A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente (r.t.), filtrada, e o filtrado evaporado. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 630 mg (48%) de 5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbaldeído.

MS: 252,2 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 7,49 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,06 (d, 1H, piridina), 8,08 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,43 (d, 1H, piridina), 9,22 (s, 1H, piridina), 10,06 (s, 1H, CHO).

ii) [5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-metanol

178 mg (4,70 mmol) de hidreto de alumínio de lítio foram fornecidos a 5 ml de tetraidrofurano (THF) e agitados em temperatura ambiente (r.t.) durante 20 minutos. Uma solução de 590 mg (2,35 mmol) de 5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbaldeído em 5 ml de THF foi adicionada gota por gota dentro de 15 minutos, e a mistura agitada durante 3 horas. 9 ml de solução de cloreto de sódio concentrada foi adicionada lentamente a 0°C e a agitação foi continuada durante 60 minutos. A mistura foi ajustada ao pH = 5 pela adição de HCl concentrado. Um precipitado de sal formado foi isolado por filtração e lavado com THF. As soluções de THF combinadas foram evaporadas, o resíduo extraído duas vezes com acetato de etila, a fase orgânica secada (sulfato de sódio), evaporada, e o material obtido (270 mg, 45%) usado sem outra purificação.

MS: 254,1 (ESI+).

iii) 2-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

658 mg (0,40 ml, 5,53 mmol) de cloreto de tionila é adicionado gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 700 mg (2,76 mmol) de [5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-metanol, agitado durante 5 minutos a 0°C, e em temperatura ambiente (r.t.) durante 1 hora. A mistura é despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), e evaporadas. Purificação por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:4) fornece 170 mg (23%) de 2-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina como cristais ligeiramente rosa.

MS: 272,1 (ESI+).

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 4,86 (s, 2H, CH_2Cl), 7,69 (d, 1H, 3-H-piridina), 7,87 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,99 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,22 (d, 1H, 4-H-piridina), 8,95 (s, 1H, 6-H-piridina).

Preparação de 2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina

8,0 mg (0,31 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adiciona-

dos a 0°C a uma solução de 61 mg (0,28 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 3,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 76 mg (0,28 mmol) de 2-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 6 ml de água, a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila) para fornecer 95 mg (75%) de preparação de 2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina como pó branco.

MS: 453,5 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,49 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,21 (s, 2H, OCH_2), 6,95 (d, 2H, OAr), 7,10 (s, 2H, OAr), 7,63 (d, 1H, 3-H-piridina), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,86 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,98 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,20 (d, 1H, 4-H-piridina), 8,96 (s, 1H, 6-H-piridina).

Exemplo 2

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

8,0 mg (0,31 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 65 mg (0,28 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 3,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 76 mg (0,28 mmol) de 2-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 6 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila) para fornecer 91 mg (70%) do composto título como pó branco.

MS: 467,5 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,44 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-

Ar), 1,86 (quinteto, 2H, $C\underline{H_2}$-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,52 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,19 (s, 2H, OCH_2), 6,78 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,85 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,01 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,61 (d, 1H, 3-H-piridina), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,86 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,98 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,20 (d, 1H, 4-H-piridina), 8,95 (s, 1H, 6-H-piridina).

Exemplo 3

5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-[2-(4-trifluorometil-fenil)]-piridina

23 mg (0,90 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 163 mg (0,75 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 204 mg (0,75 mmol) de 5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (WO 2005/049573) foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 2 dias. Após adição de 8 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1, e uma pequena quantidade de éter. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila) para fornecer 240 mg de 71% do composto título como pó branco.

MS: 453,6 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, $C\underline{H_2}$-CH_2-Ar), 1,80 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,52 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,19 (s, 2H, OCH_2), 6,96 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,86 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,00 (d, 1H, 3-H-piridina), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,10 (d, 1H, 4-H-piridina), 8,32 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,79 (s, 1H, 6-H-piridina).

Exemplo 4

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-[2-(4-trifluorometóxi-fenil)]-piridina.

15 mg (0,60 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 116 mg (0,50 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 144 mg (0,50 mmol) de 5-clorometil-2-(4-

trifluorometóxi-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 8 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1, e uma pequena quantidade de éter. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 4:1) para fornecer 136 mg (56%) do composto título como pó branco.

MS: 483,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,15 (s, 2H, OCH_2), 6,79 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,84 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,01 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,48 (d, 2H, Ar-OCF_3), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,95 (d, 1H, 4-H-piridina), 8,03 (d, 1H, 3-H-piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,22 (d, 2H, Ar-OCF_3), 8,74 (s, 1H, 6-H-piridina).

Exemplo 5

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

15 mg (0,60 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 116 mg (0,50 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 136 mg (0,50 mmol) de 5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1, e uma pequena quantidade de éter para fornecer 165 mg (71%) do composto título como pó branco.

MS: 467,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,42(quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85(quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,51(t, 2H, CH_2-Ar), 2,21(s, 3H, CH_3), 2,51(t, 2H, CH_2-Ar), 4,40(t, 2H, CH_2-triazol), 5,17(s, 2H, OCH_2), 6,79(d, 1H, OAr), 6,85(s, 1H, OAr), 7,01(d, 1H, OAr), 7,71(s, 1H, triazol), 7,86(d, 2H,

Ar-CF_3), 7,99(d, 1H, piridina), 8,10(d, 1H, piridina), 8,11(s, 1H, triazol), 8,32(d, 2H, Ar-CF_3), 8,79(s, 1H, piridina).

Exemplo 6

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

36 mg (0,90 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 173 mg (0,75 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 214 mg (0,75 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (WO 2005/049573) foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 8 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, e éter. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila) para produzir 227 mg (63%) do composto título como cristais brancos.

MS: 481,6(ESI+)

^{1}H-RMN(500MHz, D_6-DMSO): δ = 1,45 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,87 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,22 (s, 3H, $OArCH_3$), 2,53(t, 2H, CH_2-Ar), 2,61 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,42 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,15 (s, 2H, OCH_2), 6,81 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,87 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,03 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,85 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,92 (s, 2H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,31 (d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 7

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

14 mg (0,55 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 109 mg (0,50 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 143 mg (0,50 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 8 ml

de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado duas vezes com água, e duas vezes com heptano. O resíduo foi secado a 40°C *a vácuo* para fornecer 191 mg (82%) do composto título como pó branco.

MS: 467,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,49 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,61 (s, 3H, CH_3), 4,39 (t, 2 H, CH_2-triazol), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 6,98 (d, 2H, OAr), 7,11 (s, 2H, OAr), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,85 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,92 (s, 2 H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,31 (d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 8

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Preparação de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenol

i) 1-alilóxi-4-clorometil-benzeno

7,67 g (67,0 mmol) de cloreto de metanossulfonila foram fornecidos a 0°C para uma solução de 10,0 g (60,9 mmol) de (4-alilóxi-fenil)-metanol e 9,34 ml (67,0 mmol) de trietilamina em 35 ml de diclorometano e agitados em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. A mistura foi despejada em água gelada, extraída com diclorometano e a fase orgânica secada sobre Na_2SO_4. Após a remoção de solventes o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila/n-heptano 1:5) para produzir 3,12 g (28%) de óleo amarelo pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 4,57 (m, 2H, OCH_2), 4,72 (s, 2H, CH_2Cl), 5,26 (d, 1H, $=CH_2$), 5,39 (d, 1H, $=CH_2$), 6,04 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6,95 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,35 (d, 2H, 3'-/5'-H).

ii) 1-[2-(4-alilóxi-benzilóxi)-etil]-1H-[1,2,3]-triazol.

197 mg (8,21 mmol) 95% de hidreto de sódio foram fornecidos a -50°C a uma solução de 1,00 g (5,47 mmol) de 1-alilóxi-4-clorometil-benzeno e 619 mg (5,47 mmol) de 2-(1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-etanol em 9,0 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). A mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente (r.t.), agitada durante a noite e 10 ml de água foi adi-

cionado. O óleo formado foi coletado com 10 ml de diclorometano, a fase aquosa extraída com 10 ml de diclorometano e as fases orgânicas combinadas secadas sobre Na_2SO_4.

Os solventes foram removidos *a vácuo* e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila/heptano 1:1) para produzir 1,10 g (78%) de óleo amarelo.

MS: M = 260,3 (AP+), 258,3 (AP-).

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 3,79 (t, 2H, C$\underline{H_2}$-CH_2-triazol), 4,39 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,54 - 4,59 (m, 4H, OCH_2-vinila, CH_2-triazol), 5,25 (d, 1H, $=CH_2$), 5,38 (d, 1H, $=CH_2$), 6,06 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH_2), 6,89 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,15 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,16 (s, 1H, triazol), 8,08 (s, 1H, triazol).

iii) 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenol.

Uma solução de 500 mg (1,93 mmol) de 1-[2-(4-alilóxi-benzilóxi)-etil]-1H-[1,2,3]-triazol em 10 ml de diclorometano foi adicionada a uma solução de 904 mg (5,79 mmol) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico e 58 mg (0,05 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ em 20 ml de diclorometano e agitados durante 4,5 h a 40°C. A mistura foi extraída com 3 x 20 ml de solução de $NaHCO_3$ saturada e 8 ml de água e as fases aquosas combinadas foram re-extraídas com 2 x 10 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos foram combinados e secados sobre $MgSO_4$. Os Solventes foram diluídos e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila) para produzir 248 mg (59%) do composto título.

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 3,77 (t, 2H, C$\underline{H_2}$-CH_2-triazol), 4,33 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,56 (t, 2H, CH_2-triazol), 6,69 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,03 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,11 (s, 1H, triazol), 8,07 (s, 1H, triazol), 9,37 (s, 1H, PhOH).

14 mg (0,55 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 110 mg (0,50 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 143 mg (0,50 mmol) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenol foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 8

ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, e uma quantidade título de éter. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 2:1) para fornecer 136 mg (58%) do composto título como pó branco.

MS: 468.9 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 2,61 (s, 3H, CH_3), 3,80 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 4,41 (s, 2H, CH_2-Ar), 4,58 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,20 (s, 2H, OCH_2), 7,03 (d, 2H, OAr), 7,20 (d, 2H, OAr), 7,72 (s, 1H, triazol), 7,85 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,92 (s, 2H, piridina), 8,08 (s, 1H, triazol), 8,31 (d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 9

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Preparação de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenol

i) (4-alilóxi-fenil)-metanotiol.

Uma mistura de 2,00 g (10,9 mmol) de 1-alilóxi-4-clorometil-benzeno e 917 mg (12,1 mmol) de tiouréia em 3,0 ml de etanol foi aquecida ao refluxo durante 7 horas. Os solventes foram diluídos e o resíduo cristalino foi lavado com etanol frio e isolado por filtração. Após adição de 2,5 ml de etanol, 1,0 ml de água e 0,7 ml de 25% de amônia aquosa, a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. Etanol foi destilado, em seguida acidificado com 0,5 ml de HCl meio concentrado e extraído com acetato de etila. A solução foi secada sobre $MgSO_4$ e os solventes foram removidos a vácuo para produzir 1,59 g (81%) de óleo incolor, que foi usado imediatamente.

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 2,75 (s, 1H, SH), 3,68 (s, 2H, CH_2SH), 4,54 (m, 2H, OCH_2-vinil), 5,26 (d, 1H, $=CH_2$), 5,38 (d, 1H, $=CH_2$), 6,05 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6,89 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,24 (d, 2H, 3'-/5'-H).

ii) Éster de 2-[1,2,3]triazol-1-il-etila de ácido tolueno-4-sulfônico

Uma solução de 12,9 g (66,3 mmol) de cloreto de ácido p-toluenossulfônico, 2,03 g (16,6 mmol) de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina e 11,2 ml (80,2 mmol) de trietilamina em 150 ml de diclorometano foi resfriada a -10°C. Uma solução de 7,50 g (66,3 mmol) de 2-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)-etanol

em 150 ml de diclorometano foi adicionada em gotas e a mistura agitada durante a noite a -4°C. 170 ml de gelo e 170 ml de diclorometano foram adicionados e a agitação foi continuada durante 10 minutos seguidos pela adição de 3,9 ml de HCl concentrado. A fase orgânica separada, lavada com solução de $NaHCD_3$ saturada e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e solventes destilados. Produziu 15,3 g (86%) de cristais laranjas.

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 2,41 (s, 3H, CH3), 4,41 (t, 2H, CH_2-OTos), 4,67 (t, 2H, CH_2-triazol), 7,44 (d, 2H, Ar-H), 7,65 (d, 2H, Ar-H), 7,69 (s, 1H, triazol), 8,03 (s, 1H, triazol).

iii) 1-[2-(4-alilóxi-benzilsulfanil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol.

1,58 g (6,14 mmol) de (4-alilóxi-fenil)-metanotiol e 1,64 g (6,14 mmol) de éster de 2-[1,2,3]triazol-1-il-etila de ácido tolueno-4-sulfônico foram dissolvidos em 15 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e resfriados para -30°C. 294 mg (12,3 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adicionados, a mistura deixada aquecer para temperatura ambiente (r.t.) e agitada durante 12 horas. 10 ml de água foram adicionados e o resíduo dissolvido em diclorometano. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, os solventes removidos e o material restante purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila/n-heptano 1:1) para produzir 1,33 g (79%) de óleo amarelo.

MS: M = 298,0 ($M+Na^+$, AP+).

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 2,86 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 3,65 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,55 (m, 4H, OCH_2-vinila, CH_2-triazol), 5,25 (d, 1H, $=CH_2$), 5,38 (d, 1H, $=CH_2$), 6,05 (m, 1H, $CH=CH_2$), 6,90 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,22 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,73 (s, 1H, triazol), 8,12(s, 1H, triazol).

iv) 1-[2-(4-alilóxi-fenilmetanossulfinil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol.

Uma solução de 1,86 g (8,29 mmol) de 77% de ácido 3-cloroperbenzóico em 40 ml de acetato de etila foi adicionada a -30°C dentro de 20 minutos a uma solução de 1,90 g (6,90 mmol) de 1-[2-(4-alilóxi-benzilsulfanil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol em 160 ml de diclorometano e agitados durante 1 hora. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente (r.t.) lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada, água e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila/metanol 5:1)

para fornecer 1,25 g do composto título como pó branco.

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 3,11 (dt, 1H, CH_2-CH_2-triazol), 3,32 (dt, 1H, CH_2-CH_2-triazol), 3,94,1 (d, 1H, SO_2CH_2Ph), 4,12 (d, 1H, SO_2CH_2Ph), 4,56 (d, 2H, OCH_2-vinil), 4,78 (m, 2H, CH_2-triazol), 5,26 (d, 1H, =CH_2), 5,39 (d, 1H, =CH_2), 6,02 (m, 1H, CH=CH_2), 6,95 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,22 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,75 (s, 1H, triazol), 8,16 (s, 1H, triazol).

v) 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenol.

Uma solução de 1,00 g (3,43 mmol) de 1-[2-(4-alilóxi-fenil-metanossulfinil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol em 60 ml de diclorometano foi adicionada a uma solução de 1,61 g (10,3 mmol) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico e 102 mg (0,09 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ em 30 ml de diclorometano e agitados durante 5 h a 50°C. A mistura foi extraída com 3 x 50 ml de solução de $NaHCO_3$ saturada e 20 ml de água. A fase orgânica foi descartada e a fase aquosa acidificada com 2M de HCl ao pH = 4, concentrada a um volume de 50 ml e ajustada ao pH =1. Após cinco extrações com acetato de etila, os extratos orgânicos foram combinados e secados sobre $MgSO_4$. Após evaporação o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (diclorometano/metanol 100:2) para produzir 0,84 g (97%) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenol.

^{1}H-RMN (400 MHz, [D_6]-DMSO): δ = 3,11 (dt, 1H, CH_2-CH_2-triazol), 3,29 (dt, 1H, CH_2-CH_2-triazol), 3,90 (d, 1H, $SOCH_2Ph$), 4,06 (d, 1H, $SOCH_2Ph$), 4,77 (m, 2H, CH_2-triazol), 6,74 (d, 2H, 2'-/6'-H), 7,10 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,74 (s, 1H, triazol), 8,16 (s, 1H, triazol), 9,49 (s, 1H, OH).

Preparação de 2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Uma solução de 126 mg (mmols) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 14 mg (0,55 mmol) de 95% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos, em seguida 143 mg (0,50 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1, e uma pequena quantidade de

éter. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 9:1) para fornecer 130 mg (52%) do composto título como pó branco.

MS: 500,9 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 2,62 (s, 3H, CH_3), 3,13 (dt, 1H, CH_2-CH_2-triazol), 3,35 (dt, 1H, CH_2-CH_2-triazol), 3,96 (d, 1H, CH_2-Ar), 4,15 (d, 1H, CH_2-Ar), 4,79 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,21 (s, 2H, OCH_2), 7,09 (d, 2H, OAr), 7,27 (d, 2H, OAr), 7,75 (s, 1H, triazol), 7,85 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,93 (s, 2H, piridina), 8,17 (s, 1H, triazol), 8,31 (d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 10

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

17 mg (0,42 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 91 mg (0,42 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 6,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 127 mg (0,42 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina (WO 2005/049573) foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 12 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, n-heptano, e éter. O resíduo foi secado a 40°C a vácuo para fornecer 102 mg (50%) do composto título como pó branco.

MS: 483,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,59 (s, 3H, CH_3), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,14 (s, 2H, OCH_2), 6,97 (d, 2H, OAr), 7,11 (s, 2H, OAr), 7,85 (d, 2H, Ar-OCF_3), 7,70(s, 1H, triazol), 7,84 (d, 1H, piridina), 7,88 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,21 (d, 2H, Ar-OCF_3).

Exemplo 11

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

26 mg (0,66 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adiciona-

dos a 0°C a uma solução de 153 mg (0,66 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,66 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 horas, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, n-heptano, e éter. O resíduo foi secado a 40°C a vácuo para fornecer 300 mg (91%) do composto título como pó branco.

MS: 497,4 (ES)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,58 (s, 3H, CH_3), 4,41 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,12 (s, 2H, OCH_2), 6,80 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,86 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,02 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,47 (d, 2H, Ar-OCF_3), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,84 (d, 1H, piridina), 7,88 (d, 1H, piridina), 8,12 (s, 1H, triazol), 8,21 (d, 2H, Ar-OCF_3).

Exemplo 12

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina.

29 mg (0,73 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 152 mg (0,70 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,70 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina (WO 2005/049573) foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, n-heptano, e éter. O resíduo foi secado a 40°C *a vácuo* para fornecer 288 mg (88%) do composto título como pó bege.

MS: 467,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,49 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,61 (s, 3H,

CH_3), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,16(s, 2H, OCH_2), 6,98 (d, 2H, OAr), 7,11 (s, 2H, OAr), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,74 (t, 1H, 5-H-Ar-CF_3), 7,80 (d, 1H, 4-H-Ar-CF_3), 7,90 (d, 1H, piridina), 7,95 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,39 (d, 1H, 6-H-Ar-CF_3), 8,42 (s, 1H, 2-H-Ar-CF_3).

Exemplo 13

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina.

30 mg (0,74 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 162 mg (0,70 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,70 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, n-heptano, e éter. O resíduo foi secado a 40°C a vácuo para fornecer 255 mg (76%) do composto título como um pó levemente rosa.

MS: 481,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,61 (s, 3H, CH_3), 4,41 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,14 (s, 2H, OCH_2), 6,81 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,87 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,02(d, 1H, 5-H-OAr), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,73 (t, 1H, 5-H-Ar-CF_3), 7,80 (d, 1H, 4-H-Ar-CF_3), 7,90 (d, 1H, piridina), 7,95 (d, 1H, piridina), 8,12 (s, 1H, triazol), 8,39 (d, 1H, 6-H-Ar-CF_3), 8,43 (s, 1H, 2-H-Ar-CF_3).

Exemplo 14

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

17 mg (0,42 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 87 mg (0,40 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 6,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 120 mg (0,40 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(3-trifluorometóxi-

fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 12 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, n-heptano, e éter. O resíduo foi secado a 40°C *a vácuo* para fornecer 138 mg (71%) do composto título como pó quase incolor.

MS: 483,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,60 (s, 3H, CH_3), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,16(s, 2H, OCH_2), 6,98(d, 2H, OAr), 7,11 (s, 2H, OAr), 7,43 (d, 1H, 4-H-Ar-OCF_3), 7,63(t, 1H, 5-H-Ar-CF_3), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,90 (s, 2H, piridina), 8,06 (s, 1H, 2-H-Ar-OCF_3), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,12 (d, 1H, 6-H-Ar-OCF_3).

Exemplo 15

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

28 mg (0,69 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 153 mg (0,66 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 6,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,66 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, n-heptano, e éter. O resíduo foi secado a 40°C a vácuo para fornecer 234 mg (72%) do composto título como pó levemente amarelo.

MS: 497,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,52 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,59 (s, 3H, CH_3), 4,41 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,13 (s, 2H, OCH_2), 6,81 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,86 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,02 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,43 (d, 1H, 4-H-Ar-OCF_3), 7,63 (t, 1H, 5-H-Ar-CF_3), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,89 (m, 2H, piridi-

na), 8,06 (s, 1H, 2-H-Ar-OCF_3), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,12 (d, 1H, 6-H-Ar-OCF_3).

Exemplo 16

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina

i) [6-(4-flúor-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-metanol.

4,67 g (123 mmols) de hidreto de alumínio de lítio foram suspensos em 220 ml de tetraidrofurano (THF) e agitados durante 20 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada para 0°C e uma solução de 15,95 g (61,5 mmols) de éster de etila de ácido 6-(4-flúor-fenil)-2-metil-nicotínico (WO 03/068749) em 100 ml adicionada dentro de 15 minutos na mesma temperatura. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente (r.t.) e resfriada para 0°C. 200 ml de solução de cloreto de sódio saturada foram adicionados gota por gota e a agitação foi continuada durante 60 minutos. HCL concentrado foi adicionado cuidadosamente para ajustar o pH para 5. Sais precipitados foram filtrados e lavados com THF. As soluções de THF combinadas foram evaporadas e o resíduo extraído duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi secada (sulfato de sódio) e evaporada. A resina laranja cristalizada após um tempo resumido, foi agitada com acetato de etila/n-heptano 1:3, isolada por filtração, lavada com éter de terc-butil-metila e secada. O líquido mãe combinado da lavagens foi evaporado e o precipitado cristalino tratado como acima. A produção combinada foi 9,25 g (69%) de pó amarelo pálido.

MS: 218,2 (ESI+).

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 2,50 (s, 3H, CH_3), 4,39 (s, 2H, CH_2-OH), 5,27 (s, 1H, OH), 7,29 (t, 2H, Ar-F), 7,77 (m, 2H, piridina), 8,12 (t, 2H, Ar-F).

ii) 3-clorometil-6-(4-flúor-fenil)-2-metil-piridina.

10,1 g (6,2 ml, 85 mmols) de cloreto de tionila é adicionado gota por gota dentro de 15 minutos a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 9,24 g (42,5 mmols) de [6-(4-flúor-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-metanol, e agitados durante 3 horas em temperatura ambiente (r.t.), a mistura é despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio, a

fase orgânica separada, lavada com água, secada (sulfato de sódio), e evaporada. 9,78 g (97%) do composto título foram obtidos.

MS: 236,1 (ESI+).

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 2,63 (s, 3H, CH_3), 4,88 (s, 2H, CH_2-Cl), 5,27 (s, 1H, OH), 7,31 (t, 2H, Ar-F), 7,80 (d, 1H, piridina), 7,87 (d, 1H, piridina), 8,14 (t, 2H, Ar-F).

iii) 6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

36 mg (0,89 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 185 mg (0,85 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,85 mmol) de 3-clorometil-6-(4-flúor-fenil)-2-metil-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 hora, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, e éter. O resíduo foi secado a 40°C a vácuo para fornecer 295 mg (83%) do composto título como pó branco.

MS: 417,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,58 (s, 3H, CH_3), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,13 (s, 2H, OCH_2), 6,97 (d, 2H, OAr), 7,11 (s, 2H, OAr), 7,31 (t, 2H, Ar-F), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,79 (d, 1H, piridina), 7,85 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,14 (t, 2H, Ar-F).

Exemplo 17

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]- piridina.

36 mg (0,89 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 197 mg (0,85 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,85 mmol) de 3-clorometil-6-(4-flúor-fenil)-2-metil-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição

de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 hora, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, e éter. 325 mg (89%) do composto título foram obtidos como um pó bege pálido.

MS: 431,4 (ESI+).

^{1}H-RMN(500MHz, D_6-DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,21 (s, 3H, $OArCH_3$), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,57 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,41 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,11 (s, 2H, OCH_2), 6,80 (d, 1H, 6-H-OAr), 6,86 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,02 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,31 (t, 1H, Ar-F), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,79 (d, 1H, piridina), 7,84 (d, 1H, piridina), 8,12 (s, 1H, triazol), 8,15 (t, 1H, Ar-CF_3).

Exemplo 18

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

16 mg (0,39 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 80 mg (0,37 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 100 mg (0,37 mmol) de 2-clorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (WO 2004/007439) foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 2 dias. Após adição de 8 ml de água a mistura foi agitada durante 1 hora, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1, e uma pequena quantidade de éter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 101 mg (60%) do composto título como pó branco.

MS: 453,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,24 (s, 2H, OCH_2), 6,97 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,54 (d, 1H, piridina), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,87 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,98 (d, 1H, piridina), 8,02 (d, 1H, piridina), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,32 (d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 19

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

16 mg (0,39 mmol) de 95% de hidreto de sódio foram adiciona-

dos a 0°C a uma solução de 86 mg (0,37 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 100 mg (0,37 mmol) de 2-clorometil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água a mistura foi agitada durante 1 hora, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, metanol/água 1:1, e uma pequena quantidade de éter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 145 mg (84%) do composto título como pó branco.

MS: 467,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,23(s, 2H, OCH_2), 6,79(d, 1H, 6-H-OAr), 6,87(s, 1H, 2-H-OAr), 7,01 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,54 (d, 1H, piridina), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,87 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,98 (d, 1H, piridina), 8,01 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,32 (d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 20

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

33 mg (0,83 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 172 mg (0,85 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,85 mmol) de 3-clorometil-6-(4-cloro-fenil)-2-metil-piridina (EP 0 284 174) foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 h, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, e éter. O resíduo foi secado a 40°C a vácuo para fornecer 305 mg (89%) do composto título como pó branco.

MS: 433,4 (ESI+).

^{1}H-RMN (400 MHz, D_6-DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,58 (s, 3H, CH_3), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,13 (s, 2H, OCH_2), 6,97 (d, 2H, OAr), 7,11 (s,

2H, OAr), 7,54 (d, 2H, Ar-Cl), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,82 (d, 1H, piridina), 7,86 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,12 (d, 2H, Ar-Cl).

Exemplo 21

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

33 mg (0,83 mmol) de 60% de hidreto de sódio foram adicionados a 0°C a uma solução de 172 mg (0,79 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida e agitados durante 30 minutos a 0°C. 200 mg (0,79 mmol) de 3-clorometil-6-(4-cloro-fenil)-2-metil-piridina foram fornecidos para a mistura de reação e a agitação foi continuada em temperatura ambiente (r.t.) durante a noite. Após adição de 16 ml de água a mistura foi agitada durante 1 hora, o precipitado formado isolado por filtração, lavado com água, água/metanol 1:1, acetato de etila, e éter. 324mg (91%) do composto título foram obtidos as pó ligeiramente bege.

MS: 447,4(ESI+).

^{1}H-RMN(500MHz, D_6-DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,21 (s, 3H, $OArCH_3$), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,58 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,41(t, 2H, CH_2-triazol), 5,11(s, 2H, O-CH_2), 6,80(d, 1H, 6-H-OAr), 6,86 (s, 1H, 2-H-OAr), 7,02 (d, 1H, 5-H-OAr), 7,54(d, 2H, Ar-Cl), 7,71(s, 1H, triazol), 7,84(m, 2H, piridina), 8,12(m, 3H, triazol, Ar-Cl).

Exemplo 22

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Preparação de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfanilmetil)-fenol.

Uma solução de 300 mg (1,09 mmol) de 1-[2-(4-alilóxi-benzilsulfanil-etil)-1H-[1,2,3]triazol [Exemplo 9 iii)] em 6 ml de diclorometano foi adicionada a uma solução de 0,511g (3,27 mmols) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico e 35 mg (0,03 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ em 12 ml de diclorometano e agitada durante 5 h a 50°C. A mistura foi extraída com 3 x 12 ml de solução de NaHCO3 saturada e 10 ml de água. A fase aquosa foi extraída

duas vezes com 20 ml de diclorometano e os extratos orgânicos foram combinados e secados sobre Na_2SO_4. Após evaporação o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila/n-heptano 5:1) para produzir 0,154 g (60%) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfanilmetil)-fenol.

MS: 236,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 2,88 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 3,60 (s, 2H SCH_2Ph), 4,53(t, 2H,CH_2-triazol), 6,70 (d, 2H, 2'-/6'H), 7,10 (d, 2H, 3'-/5'H), 7,72 (s, 1H, triazol), 8,11(s, 1H, triazol), 9,35 (s, 1H, OH).

Preparação de 2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Uma solução de 150 mg (0,64 mmol) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfanil-metil)-fenol em 6,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 27 mg (0,67 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 183 mg (0,64 mmol) de 3-clorometil-2-metil-6-(trifluorometil-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 12 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1, acetato de etila/n-heptano 1:3 e éter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 251 mg (81%) do composto título como pó branco.

MS: 485,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 2,61 (s, 3H, CH_3), 2,88 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 3,67 (s, 2H CH_2-Ar), 4,56 (t, 2H,CH_2-triazol), 5,19 (s, 2H, OCH_2), 7,04 (d, 2H, OAr), 7,27 (d, 2H, OAr), 7,73 (s, 1H, triazol), 7,85 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,92 (s, 2H, piridina), 8,13 (s, 1H, triazol), 8,31(d, 2H, Ar-CF_3).

Exemplo 23

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 200 mg (0,85 mmol) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfanil-metil)-fenol (Exemplo 22) em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 36 mg (0,89 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 200 mg (0,85 mmol) de 3-clorometil-6-(4-flúor-fenil)-2-metil-piridina (Exemplo 16 ii) foram adicionados

e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 12 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e éter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 320 mg (87%) do composto título como pó branco.

MS: 435,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 2,58 (s, 3H, CH_3), 2,87 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 3,67 (s, 2H CH_2-Ar), 4,55 (t, 2H,CH_2-triazol), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 7,02 (d, 2H, OAr), 7,26 (d, 2H, OAr), 7,31 (t, 2H, Ar-F), 7,73 (s, 1H, triazol), 7,79 (d, 1H, piridina), 7,86 (d, 1H, piridina), 8,14 (t, 2H, Ar-F), 8,14 (s, 1H, triazol).

Exemplo 24

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 200 mg (0,85 mmol) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfanil-metil)-fenol (Exemplo 22) em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 36 mg (0,89 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 214 mg (0,85 mmol) de 3-clorometil-6-(4-cloro-fenil)-2-metil-piridina (EP 0 284 174) foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 12 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e éter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 340 mg (89%) do composto título como pó branco.

MS: 451,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 2,58 (s, 3H, CH_3), 2,87 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 3,67 (s, 2H CH_2-Ar), 4,55 (t, 2H,CH_2-triazol), 5,17 (s, 2H, OCH_2), 7,03 (d, 2H, OAr), 7,26 (d, 2H, OAr), 7,54 (d, 2H, Ar-Cl), 7,73 (s, 1H, triazol), 7,82 (d, 1H, piridina), 7,87 (d, 1H, piridina), 8,12 (d, 2H, Ar-F), 8,12 (s, 1H, triazol).

Exemplo 25

5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina

Preparação de 5-clorometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina.

i) 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbaldeído.

1,44 g (1,25 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ foram adicionados sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 6-bromo-piridina-3-carbaldeído em 60 ml de 1,2 dimetoxietano e agitados durante 15 minutos. 63 ml (125 mmols) de 2 M de solução de carbonato de sódio e 2,5 g (13,16 mmols) de ácido 3-(trifluorometil-)-fenilborônico foram adicionados e a mistura aquecida para temperatura de ebulição durante 18 horas (h). A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada, e o filtrado evaporado. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 1,18 g (36%) de 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbaldeído

MS: 252,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 7,86 (t, 1H, Ar-CF_3), 7,95 (d, 1H, Ar-CF_3), 8,43 (t, 2H, piridina), 8,57 (d, 1H, Ar-CF_3), 8,57 (s, 1H, Ar-CF_3), 9,26 (s, 1H, piridina), 10,23 (s, 1H, CHO).

ii) [6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-3-il]-metanol.

261 mg (6,87 mmols) de hidreto de alumínio de lítio foram fornecidos a 20 ml de tetraidrofurano (THF) e agitados em temperatura ambiente (r.t.) durante 20 minutos. Uma solução de 1,15 g (4,58 mmols) de 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbaldeído em 20 ml de THF foi adicionada gota por gota dentro de 15 minutos, e a mistura agitada durante 3 horas. 1,5 ml de água gelada e 0,6 ml 2 M de NaOH foram adicionados lentamente a 0°C e a agitação foi continuada por 30 minutos. Um precipitado de sal formado foi isolado por filtração e lavado com THF. As soluções de THF combinadas foram evaporadas, o resíduo extraído duas vezes com acetato de etila, a fase orgânica secada (sulfato de sódio), evaporada, e o material obtido (0,98 g, 85%) usado sem outra purificação.

MS: 254,0 (ESI+).

iii) 5-clorometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina.

911 mg (0,56 ml, 7,66 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 970 mg (3,83 mmols) de [6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-3-il]-

metanol em 30 ml de diclorometano, agitada durante 5 minutos a 0°C, e em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura é despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), e evaporadas. Purificação por cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 750 mg (72%) de 5-clorometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina como cristais amarelos claros.

MS: 272,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 4,90 (s, 2H, CH_2-piridina), 7,75 (t, 1H, Ar-CF_3), 7,82(d, 1H, Ar-CF_3), 8,01 (d, 1H, piridina), 8,15 (d, 1H, piridina), 8,42 (d, 1H, Ar-CF_3), 8,42(s, 1H, Ar-CF_3), 9,26 (s, 1H, piridina), 10,23 (s, 1H, CHO).

Preparação de 5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina.

Uma solução de 100 mg (0,46 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 19 mg (0,48 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 125 mg (0,46 mmol) de 5-clorometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 170 mg (82%) do composto título como pó branco.

MS: 453,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,80 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,38 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,18 (s, 2H, OCH_2), 6,96 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,75 (t, 1H Ar-CF_3) 7,81 (d, 1H, Ar-CF_3), 7,99 (d, 1H, piridina), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,14 (d, 1H, piridina), 8,42 (d, 1H Ar-CF_3), 8,43 (s, 1H Ar-CF_3), 8,79 (s, 1H, 6-H-piridina).

Exemplo 26

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina.

Uma solução de 100 mg (0,43 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3] triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 18 mg (0,45 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 117 mg (0,43 mmol) de 5-clorometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 160 mg (79%) do composto título como pó branco.

MS: 467,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-triazol), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,52 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,17 (s, 2H, OCH_2), 6,78 (d, 1H, OAr), 6,85 (s, 1H, OAr), 7,01 (d, 1H, OAr), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,74 (t, 2H, Ar-CF3), 7,81 (d, 1H Ar-CF_3), 7,99 (d, 1H, piridina), 8,12 (s, 1H, triazol), 8,12 (d, 1H, piridina), 8,41 (d, 1H Ar-CF_3), 8,41 (s, 1H Ar-CF_3), 8,78 (s, 1H, 6-H-piridina).

Exemplo 27

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 91 mg (0,42 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 18 mg (0,44 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 5-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-piridina (GB 1147068) foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 121 mg (69%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 419,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-Ar), 1,80 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-triazol), 2,53 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 6,95 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,56

(d, 2H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,95 (d, 1H, piridina), 8,01 (d, 1H, piridina), 8,11 (d, 4H, Ar-Cl), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,73 (1H, 6-H-piridina).

Exemplo 28

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina

Uma solução de 97 mg (0,42 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 18 mg (0,44 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 5-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-piridina (GB 1147068) foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 133 mg (73%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 433,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20(s, 3H, CH3), 2,51(t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,1 4(s, 2H, OCH_2), 6,78 (d, 1H, OAr), 6,83 (s, 1H, OAr), 7,01 (d, 2H, OAr), 7,55 (d, 2H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,94 (d, 1H, piridina), 8,01 (d, 1H, piridina), 8,11 (d, 4H, Ar-Cl), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,73 (1H, 6-H-piridina).

Exemplo 29

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 99 mg (0,42 mmol) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfanil-metil)-fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 18 mg (0,44 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 5-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, metanol/água 1:1 e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 145 mg (79%) do composto título como pó branco.

MS: 437,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 2,86 (t, 2H, CH_2-CH_2-triazol),

3,66 (s, 2H CH_2-Ar), 4,55 (t, 2H,CH_2-triazol), 5,19 (s, 2H, OCH_2), 7,01 (d, 2H, OAr), 7,26 (d, 2H, OAr), 7,56 (d, 2H, Ar-Cl), 7,72 (s, 1H, triazol), 7,96 (d, 1H, piridina), 8,01 (d, 1H, piridina), 8,12(d, 4H, Ar-Cl), 8,1(s, 1H, triazol), 8,75 (1H, 6-H-piridina).

Exemplo 30

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Preparação de 2-clorometil-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

i) éster de metila de ácido 6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina-2-carboxílico.

162 mg (0,14 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ foram adicionados sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 2,0 g (9,25 mmols) de metil-6-bromo-piridina-2-carboxilato em 46 ml de N,N-dimetilformamida e a mistura foi aquecida para 80°C. Em seguida 4,52 g (13,9 mmols) de carbonato de césio e 2,1 g (10,18 mmols) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborônico foram adicionados e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada, e o filtrado evaporado. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 1,23 g (39%) de éster de metila de ácido 6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina-2-carboxílico

MS: 298,2 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 3,94 (s, 3H, O-CH_3), 7,53 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,05 (d, 1H, piridina), 8,12 (t, 1H, piridina), 8,27 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,27 (d, 1H, piridina).

ii) [6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-2-il]-metanol.

151 mg (3,98 mmols) de hidreto de alumínio de lítio foram fornecidos a 8 ml de tetraidrofurano (THF) e agitados a 0°C durante 10 minutos. Uma solução de 591 mg (1,99 mmol) de éster de metila de ácido 6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina-2-carboxílico em 8 ml de THF foi adicionada gota por gota dentro de 10 minutos, e a mistura agitada durante 3 horas a 0°C. 15 ml de solução de cloreto de sódio concentrada foram adicionados lentamente a 0°C e a agitação foi continuada durante 2 horas. A mistura foi

ajustada ao pH = 5 pela adição de HCl concentrado. Um precipitado de sal formado foi isolado por filtração e lavado com THF. As soluções de THF combinadas foram evaporadas, o resíduo extraído duas vezes com acetato de etila, a fase orgânica secada (sulfato de sódio) e evaporada. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 0,81 g (92%) de [6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2-il]-metanol.

MS: 270,2 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,64 (d, 2H, CH_2), 5,46 (t, 1H, -OH), 7,47 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,47 (d, 1H, piridina), 7,85 (d, 1H, piridina), 7,92 (t, 1H, piridina), 8,20 (d, 2H, Ar-O-CF_3).

iii) 2-clorometil-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

607 mg (0,37 ml, 5,10 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 686 mg (2,55 mmols) de [6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-2-il]-metanol em 20 ml de diclorometano e agitados durante 2 horas a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), evaporadas e o material obtido (711 mg, 96%) usado sem outra purificação.

MS: 288,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,86 (d, 2H, CH_2), 7,50 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,56 (d, 1H, piridina), 7,97 (m, 2H, piridina), 8,22 (d, 2H, Ar-O-CF_3).

Preparação de 2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Uma solução de 39 mg (0,17 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 7 mg (0,17 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 50 mg (0,17 mmol) de 2-clorometil-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 4 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, n-heptano e diisopropiléter. O resíduo foi

secado a 40°C para fornecer 65 mg (77%) do composto título como pó branco.

MS: 483,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,41 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,21 (s, 2H, OCH_2), 6,79 (d, 1H, OAr), 6,87 (s, 1H, OAr), 7,01 (d, 1H, OAr), 7,49 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,49 (d, 1H, piridina), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,95 (m, 2H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,23 (d, 2H, Ar-O-CF_3).

Exemplo 31

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Uma solução de 37 mg (0,17 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 7 mg (0,17 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 50 mg (0,17 mmol) de 2-clorometil-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 4 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, n-heptano e dietiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 15 mg (18%) do composto título como pó branco.

MS: 469,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,52 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,22 (s, 2H, OCH_2), 6,96 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,49 (d, 1H, Ar-O-CF_3), 7,49 (d, 1H, piridina), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,95 (d, 2H, piridina), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,23 (d, 2H, Ar-O-CF_3).

Exemplo 32

3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Preparação de 3-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

i) éster de metila de ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico.

81 mg (0,07 mmol) de Pd (PPh_3)$_4$ foi adicionado sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 1,0 g (4,63 mmols) de metil-5-

bromo-piridina-3-carboxilato em 23 ml de N,N-dimetilformamida e a mistura foi aquecida para 80°C. Em seguida 2,26 g (6,94 mmols) de carbonato de césio e 0,97 g (5,09 mmols) de ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico foram adicionados e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada, e o filtrado evaporado. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 1,0 g (68%) de éster de metila de ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico.

MS: 282,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 3,94 (s, 3H, O-CH_3), 7,88 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,05 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,56(d, 1H, piridina), 9,14 (s, 1H, piridina), 9,21 (d, 1H, piridina).

ii) [5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

Uma solução de 335 mg (1,17 mmol) de éster de metila de ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico em 10,0 ml de etanol foi tratada em temperatura ambiente (r. t.) com 44 mg (1,17 mmol) de boroidreto de sódio. A mistura foi agitada dois dias a 50°C. Em seguida ela foi despejada sobre gelo e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 5:1) fornece 195 mg (64%) de [5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

MS: 254,0 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,63 (d, 2H, CH_2), 5,42 (t, 1H, -OH), 7,87 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,96 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,07 (s, 1H, piridina), 8,59 (s, 1H, piridina), 8,85 (s, 1H, piridina).

iii) 3-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

177 mg (0,11 ml, 1,49 mmol) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,1 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 196 mg (0,74 mmol) de [5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol em 6 ml de diclorometano e agitados durante 1,5 hora a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica se-

parada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), evaporadas e o material obtido (174 mg, 81%) usado sem outra purificação.

MS: 272,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,90 (d, 2H, CH_2), 7,88 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,99 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,25 (s, 1H, piridina), 8,72 (s, 1H, piridina), 8,94 (s, 1H, piridina)

Preparação de 3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Uma solução de 39 mg (0,17 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 7 mg (0,17 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 50 mg (0,17 mmol) de 3-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 4 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, n-heptano e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 33 mg (41%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 467,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,86 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,41 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,19 (s, 2H, OCH_2), 6,80 (d, 1H, OAr), 6,86 (s, 1H, OAr), 7,02 (d, 1H, OAr), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,88 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,99 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,11(s, 1H, triazol), 8,22 (s, 1H, piridina), 8,72 (s, 1H, piridina), 8,93 (s, 1H, piridina).

Exemplo 33

3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Uma solução de 37 mg (0,17 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 7 mg (0,17 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 50 mg (0,17 mmol) de 3-clorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambi-

ente durante a noite. Após adição de 4 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, n-heptano e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 36 mg (46%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 453,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,49 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,39 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,21 (s, 2H, OCH_2), 6,97 (d, 2H, OAr), 7,11 (d, 2H, OAr), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,88 (d, 2H, Ar-CF_3), 7,99 (d, 2H, Ar-CF_3), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,23 (s, 1H, piridina), 8,72 (s, 1H, piridina), 8,93 (s, 1H, piridina).

Exemplo 34

2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 97 mg (0,42 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 17 mg (0,42 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 2-clorometil-6-(4-cloro-fenil)-piridina [ZA 6706809] foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e n-heptano. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 143 mg (78%) do composto título como pó branco.

MS: 433,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,20 (s, 2H, OCH_2), 6,78 (d, 1H, OAr), 6,87 (s, 1H, OAr), 7,00 (d, 1H, OAr), 7,47 (t, 1H, piridina), 7,56 (d, 2H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,92 (d, 2H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,14 (d, 2H, Ar-Cl).

Exemplo 35

2-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina

Uma solução de 89 mg (0,42 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)feδnol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 17 mg (0,42 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitados a 0°C durante 30 minu-

tos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 2-clorometil-6-(4-cloro-fenil)-piridina [ZA 6706809] foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e n-heptano. O resíduo foi secado a 40°C e purificado por LC-MS para fornecer 80,5 mg (47%) do composto título como pó branco.

MS: 419,0 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-Ar), 1,81 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-triazol), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,38 (t, 2H, $\underline{CH_2}$-triazol), 5,22 (s, 2H, OCH_2), 6,96 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,48 (t, 1H, piridin), 7,56 (d, 2H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,93 (d, 2H, piridina), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,13 (d, 2H, Ar-Cl).

Exemplo 36

3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Preparação de 3-clorometil-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina

i) éster de metila de ácido 5-(4-trifluorometóxi-fenil)-nicotínico

81 mg (0,07 mmol)$Pd(PPh_3)_4$ foi adicionado sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 1,0 g (4,63 mmols) de metil-5-bromo-piridina-3-carboxilato em 23 ml de N,N-dimetilformamida e a mistura foi aquecida para 80°C. Em seguida 2,26 g (6,94 mmols) de carbonato de césio e 1,05 g (5,09 mmols) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborônico foram adicionados e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada, e o filtrado evaporado. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 0,75 g (49%) de éster de metila de ácido 5-(4-trifluorometóxi-fenil)-nicotínico.

MS: 298,2 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D$_6$]DMSO): δ = 3,93(s, 3H, O-CH_3), 7,52 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,95 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,50 (s, 1H, piridina), 9,10 (s, 1H, piridina), 9,17 (s, 1H, piridina).

ii) [5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-3-il]-metanol

Uma solução de 535 mg (1,76 mmol) de éster de metila de ácido 5-(4-trifluorometóxi-fenil)-nicotínico em 16 ml de etanol foi tratada em temperatura ambiente (r. t.) com 67 mg (1,76 mmol) de boroidreto de sódio. A mistura foi agitada durante 4h em temperatura ambiente, em seguida dois dias a 80°C. A mistura foi despejada sobre gelo e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 5:1) fornece 159 mg (33%) de [5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

MS: 270,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,63 (d, 2H, CH_2), 5,39 (t, 1H, -OH), 7,50 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,87 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,01 (t, 1H, piridina), 8,56 (d, 1H, piridina), 8,79 (d, 1H, piridina).

iii) 3-clorometil-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

136 mg (0,083 ml, 1,14 mmol) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,1 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 153 mg (0,57 mmol) de [5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-3-il]-metanol em 10 ml de diclorometano e agitados durante 2 horas a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/ solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), evaporadas e o material obtido (156 mg, 89%) usado sem outra purificação.

MS: 288,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,90 (d, 2H, CH_2), 7,51 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,88 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,19 (s, 1H, piridina), 8,68 (s, 1H, piridina), 8,89 (s, 1H, piridina).

Preparação de 3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Uma solução de 60 mg (0,26 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 10 mg (0,26 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 mi-

nutos. Em seguida 80 mg (0,26 mmol) de 3-clorometil-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, n-heptano e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 91 mg (72%) do composto título como pó ocre.

MS: 483,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,43 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,50 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,17 (s, 2H, OCH_2), 6,80 (d, 1H, OAr), 6,85 (s, 1H, OAr), 7,01 (d, 1H, OAr), 7,50 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,88 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,15 (s, 1H, piridina), 8,67 (s, 1H, piridina), 8,87 (s, 1H, piridina).

Exemplo 37

3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina.

Uma solução de 56 mg (0,24 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 10 mg (0,24 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 74 mg (0,24 mmol) de 3-clorometil-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água, n-heptano e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 56 mg (49%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 469,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,48(quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,80 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,38 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,19 (s, 2H, OCH_2), 6,96 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,50 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,88 (d, 2H, Ar-O-CF_3), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,17 (s, 1H, piridina), 8,68 (s, 1H, piridina), 8,88 (s, 1H, piridina).

Exemplo 38

3-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Preparação de 3-clorometil-5-(4-cloro-fenil)-piridina.

i) Éster de metila de ácido 5-(4-cloro-fenil)-nicotínico.

81 mg (0,07 mmol)$Pd(PPh_3)_4$ foi adicionado sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 1,0 g (4,63 mmols) de metil-5-bromo-piridina-3-carboxilato em 23 ml de N,N-dimetilformamida e a mistura foi aquecida para 80°C. Em seguida 2,26 g (6,94 mmols) de carbonato de césio e 0,84 g (5,09 mmols) de ácido 4-clorofenilborônico foram adicionados e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada, e o filtrado evaporado. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado duas vezes com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 0,91 g (69%) de éster de metila de ácido 5-(4-cloro-fenil)-nicotínico

MS: 248,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 3,93 (s, 3H, O-CH_3), 7,59 (d, 2H, Ar-Cl), 7,85 (d, 2H, Ar-Cl), 8,48 (s, 1H, piridina), 9,09 (s, 1H, piridina), 9,15 (s, 1H, piridina).

ii) [5-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

Uma solução de 900 mg (3,49 mmols) de éster de metila de ácido 5-(4-cloro-fenil)-nicotínico em 30,0 ml de etanol foi tratada em temperatura ambiente (r. t.) com 264 mg (69,9 mmols) de boroidreto de sódio. A mistura foi agitada durante dois dias a 50°C. Em seguida ela foi despejada sobre gelo e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/metanol 6:1) fornece 522 mg (67%) de [5-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

MS: 219,9 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,61 (d, 2H, CH_2), 5,37 (t, 1H, -OH), 7,56 (d, 2H, Ar-Cl), 7,75 (d, 2H, Ar-Cl), 7,99 (s, 1H, piridina), 8,54 (s, 1H, piridina), 8,78 (s, 1H, piridina).

iii) 3-clorometil-5-(4-cloro-fenil)-piridina.

543 mg (0,333 ml, 4,56 mmols) de cloreto de tionila foram adi-

cionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 500 mg (2,28 mmols) de [5-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanol em 30 ml de diclorometano e agitados durante 2 horas a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), evaporadas e o material obtido (444 mg, 75%) usado sem outra purificação.

MS: 238,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,88 (d, 2H, CH_2), 7,58 (d, 2H, Ar-Cl), 7,80 (d, 2H, Ar-Cl), 8,17 (s, 1H, piridina), 8,67 (s, 1H, piridina), 8,88 (s, 1H, piridina).

Preparação de 3-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 90 mg (0,39 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 16 mg (0,39 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,39 mmol) de 3-clorometil-5-(4-cloro-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e n-heptano. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 124 mg (74%) do composto título como pó branco.

MS: 433,4 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 6,80 (d, 1H, OAr), 6,85 (s, 1H, OAr), 7,01 (d, 1H, OAr), 7,57 (d, 2H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,77 (d, 2H, Ar-Cl), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,14 (s, 1H, piridina), 8,66 (s, 1H, piridina), 8,86 (s, 1H, piridina).

Exemplo 39

3-(4-cloro-fenil)-5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 85 mg (0,39 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 16 mg

(0,39 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,39 mmol) de 3-clorometil-5-(4-cloro-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e n-heptano. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 108 mg (67%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 419,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,48 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,80 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,50 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,38 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,18 (s, 2H, OCH_2), 6,96 (d, 2H, OAr), 7,10 (d, 2H, OAr), 7,58 (d, 2H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,78 (d, 2H, Ar-Cl), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,15 (s, 1H, piridina), 8,66 (s, 1H, piridina), 8,86 (s, 1H, piridina).

Exemplo 40

2-(3-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina

Preparação de 2-clorometil-6-(3-cloro-fenil)-piridina.

i) Éster de metila de ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridina-2-carboxílico.

104 mg (0,09 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$, 1,5 g (6,29 mmols) de éster de pinacol de ácido 3-clorofenilborônico 2,86 ml (8,58 mmols) e 3M de solução de carbonato de césio foram adicionados sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 1,24 g (5,72 mmols) de metil-5-bromo-piridina-3-carboxilato em 45 ml de dimetoxietano e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e evaporada. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 1,42 g (83%) de éster de metila de ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridina-2-carboxílico.

MS: 248,1 (ESI+)

ii) [6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-metanol

399 mg (10,50 mmols) de hidreto de alumínio de lítio foram fornecidos a 18 ml de tetraidrofurano (THF) e agitados em temperatura ambiente (r. t.) durante 10 minutos. Uma solução de 1,30 g (5,25 mmols) de éster de metila de ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridina-2-carboxílico em 18 ml de THF foi

adicionada gota por gota a 0°C dentro de 15 minutos, e a mistura agitada durante 2 horas a 0°C. 32 ml de salmoura foram adicionados lentamente a 0°C e a agitação foi continuada durante 2 horas. A mistura foi ajustada ao pH = 5 lentamente por adição de HCl concentrado. Um precipitado de sal formado foi isolado por filtração e lavado com THF. As soluções de THF combinadas foram evaporadas, o resíduo extraído duas vezes com acetato de etila, a fase orgânica secada (sulfato de sódio) e evaporada. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:1) fornece 0,45 g (35%) de [6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-metanol.

MS: 220,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,65 (d, 2H, CH_2), 5,47 (t, 1H, -OH), 7,50 (m, 3H, Ar-Cl), 7,71 (d, 1H, Ar-Cl), 7,89 (m, 1H, Ar-Cl), 8,89 (m, 1H, piridina), 8,06 (d, 1H, piridina), 8,14 (s, 1H, piridina).

iii) 2-clorometil-6-(3-cloro-fenil)-piridina.

433 mg (0,264 ml, 3,64 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 400 mg (1,82 mmol) de [6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-metanol em 25 ml de diclorometano e agitados durante 3 horas a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), evaporadas e o material obtido (409 mg, 94%) usado sem outra purificação.

MS: 238,0 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,87 (d, 2H, CH_2), 7,53 (m, 3H, Ar-Cl), 7,99 (m, 1H, Ar-Cl), 7,99 (m, 1H, piridina), 8,09 (d, 1H, piridina), 8,16 (s, 1H, piridina).

Preparação de 2-(3-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 97 mg (0,42 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 17 mg (0,42 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 2-clorometil-6-(3-cloro-fenil)-

piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 2:1) fornece 0,151 g (83%) do composto título como pó branco.

MS: 433,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,21 (s, 2H, OCH_2), 6,79 (d, 1H, OAr), 6,88 (s, 1H, OAr), 7,00 (d, 1H, OAr), 7,52 (m, 3H, Ar-Cl), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,95 (m, 1H, Ar-Cl), 7,95 (m, 1H, piridina), 8,07 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,16 (s, 1H, piridina)

Exemplo 41

3-(3-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina

Preparação de 3-clorometil-5-(3-cloro-fenil)-piridina.

i) éster de metila de ácido 5-(3-cloro-fenil)-nicotínico.

104 mg (0,09 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$, 1,5 g (6,29 mmols) de éster de pinacol de ácido 3-clorofenilborônico 2,86 ml (8,58 mmols) e 3M de solução de carbonato de césio foram adicionados sob argônio em temperatura ambiente a uma solução de 1,24 g (5,72 mmols) de metil-5-bromo-piridina-3-carboxilato em 45 ml de dimetoxietano e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e evaporada. O resíduo foi tomado com acetato de etila, lavado com água, secado sobre sulfato de sódio e evaporado. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:3) fornece 1,14 g (72%) de éster de metila de ácido 5-(3-cloro-fenil)-nicotínico

MS: 248,2 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 3,95 (s, 3H, O-CH_3), 7,54 (m, 2H, Ar-Cl), 7,79 (d, 1H, Ar-Cl), 7,92 (s, 1H, Ar-Cl), 8,51 (s, 1H, piridina), 9,10 (s, 1H, piridina), 9,17 (s, 1H, piridina).

ii) [5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

Uma solução de 1,0 g (4,04 mmols) de éster de metila de ácido 5-(3-cloro-fenil)-nicotínico em 60,0 ml de etanol foi tratada em temperatura ambiente (r. t.) com 304 mg (80,7 mmols) de boroidreto de sódio. A mistura foi agitada durante a noite a 50°C. Em seguida ela foi despejada sobre gelo e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio) e evaporada. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:1) fornece 261 mg (26%) de [5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanol.

MS: 220,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,62 (d, 2H, CH_2), 5,39 (t, 1H, -OH), 7,51 (m, 2H, Ar-Cl), 7,71 (d, 1H, Ar-Cl), 7,81 (s, 1H, Ar-Cl), 8,03 (s, 1H, piridina), 8,56 (s, 1H, piridina), 8,80 (s, 1H, piridina).

iii) 3-clorometil-5-(3-cloro-fenil)-piridina.

271 mg (0,165 ml, 2,28 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 250 mg (1,14 mmol) de [5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanol em 20 ml de diclorometano e agitados durante 3 horas a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/solução de bicarbonato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água foi extraído com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio), evaporadas e o material obtido (248 mg, 84%) usado sem outra purificação.

MS: 238,0 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 4,88 (d, 2H, CH_2), 7,53 (m, 2H, Ar-Cl), 7,73 (d, 1H, Ar-Cl), 7,85 (s, 1H, Ar-Cl), 8,22 (s, 1H, piridina), 8,68 (s, 1H, piridina), 8,90 (s, 1H, piridina).

Preparação de 3-(3-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 97 mg (0,42 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 4,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 17 mg (0,42 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 100 mg (0,42 mmol) de 3-clorometil-5-(3-cloro-fenil)-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambi-

ente durante a noite. Após adição de 8 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e n-heptano. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 131 mg (71%) do composto título como pó branco.

MS: 433,3 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,42 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,85 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 6,79 (d, 1H, OAr), 6,85 (s, 1H, OAr), 7,01 (d, 1H, OAr), 7,53 (dt, 2H, Ar-Cl), 7,71 (s, 1H, triazol), 7,72 (d, 1H, Ar-Cl), 7,84 (s, 1H, Ar-Cl), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,19 (s, 1H, piridina), 8,67 (s, 1H, piridina), 8,89 (s, 1H, piridina).

Exemplo 42

6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Preparação de 3-clorometil-6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina.

i) 3-dimetilamino-1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-propenona.

10,0 g (48,5 mmols) de (2-flúor-4-(trifluorometil)-acetofenona foram dissolvidos sob argônio em temperatura ambiente em 17,34 g (19,3 ml, 0,146 mol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida e agitados durante 24 horas a 100°C. A mistura de reação foi evaporada. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 2:1) fornece 9,95 g (78%) de 3-dimetil-amino-1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-propenona.

MS: 262,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 2,87 (s, 3H, N-CH_3), 3,13 (s, 3H, N-CH_3), 5,42 (d, 1H, Ar-CO-CH), 7,61 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,72 (m, 1H, CH-N(CH_3)$_2$), 7,72 (m, 2H, Ar-F-CF_3).

ii) Éster de metila de ácido 6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-nicotínico.

7,40 g (7,2 ml, 56,87 mmols) de éster de etila de ácido 3-oxo-butírico e 3,80 g (49,27 mmols) de acetato de amônia foram fornecidos sob argônio a uma solução de 9,90 g (37,90 mmols) de 3-dimetilamino-1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-propenona em 45 ml de ácido acético e a mistura de reação foi agitada durante 6 horas a 125°C e em seguida durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada, o resíduo foi to-

mado com acetato de etila e lavado duas vezes com água. A fase de água foi extraída com acetato de etila três vezes. As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e evaporadas. O material obtido (11,25 g, 90%) foi usado sem outra purificação.

MS: 328,2 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,35 (t, 3H, O-CH_2-CH_3), 2,81 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,36 (q, 2H, O-CH_2-CH_3), 7,76 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,86 (m, 1H, Ar-F-CF_3), 7,86 (m, 1H, piridina), 8,22 (t, 1H, Ar-F-CF_3), 8,32 (d, 1H, piridina).

iii) [6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-metanol.

2,60 mg (68.44 mmols) de hidreto de alumínio de lítio foram fornecidos a 110 ml de tetraidrofurano (THF) e agitados em temperatura ambiente (r. t.) durante 20 minutos. Uma solução de 11,20 g (34.22 mmols) de éster de metila de ácido 6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-nicotínico em 110 ml de THF foi adicionada gota por gota a 0°C dentro de 15 minutos, e a mistura agitada durante 2 horas a 0°C. 140 ml de salmoura foram adicionados lentamente a 0°C e a agitação foi continuada durante 1 hora. A mistura foi ajustada ao pH = 5 lentamente por adição de HCl concentrado. Um precipitado de sal formado foi isolado por filtração e lavado com THF. As soluções de THF combinadas foram evaporadas, o resíduo extraído duas vezes com acetato de etila, a fase orgânica secada (sulfato de sódio) e evaporada. o material obtido (9.69 g, 99%) usado sem outra purificação.

MS: 286,1 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 2,51(s, 3H, piridina-CH_3), 4,59 (d, 2H, -CH_2), 4,59 (t, 1H, OH), 7,71 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,71 (d, 1H, piridina), 7,80 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,87 (d, 1H, piridina), 8,17 (t, 1H, Ar-F-CF_3).

iiii) 3-clorometil-6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina.

1,67 g (1,017 ml, 14,02 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados gota por gota a 0°C a uma solução de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e 2,0 g (70,1 mmols) de [6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-metanol em 115 ml de diclorometano e agitados durante 3 horas a 0°C. A mistura foi despejada sobre gelo/solução de bicarbo-

nato de sódio e a fase orgânica separada. A fase de água é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia em sílica (eluente: acetato de etila/n-heptano 1:6) fornece 1,79 g (83%) de 3-clorometil-6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina.

MS: 304,15 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 2,66 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,92 (d, 2H, -CH_2), 7,73 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,73 (d, 1H, piridina), 7,83 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,96 (d, 1H, piridina), 8,17 (t, 1H, Ar-F-CF_3).

Preparação de 6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 153 mg (0,66 mmol) de 3-metil-4-(4-[1,2,3] triazol-1-il-butil)fenol em 8,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 26 mg (0,66 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitados a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 200 mg (0,66 mmol) de 3-clorometil-6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 16 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 250 mg (76%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 499,43 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,44 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-Ar), 1,87 (quinteto, 2H, CH_2-CH_2-triazol), 2,22 (s, 3H, Ar-CH_3), 2,51 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,60 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,42 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,16 (s, 2H, OCH_2), 6,81 (d, 1H, OAr), 6,87 (s, 1H, OAr), 7,03 (d, 1H, OAr), 7,73 (s, 1H, triazol), 7,73 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,73 (d, 1H, piridina), 7,83 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,93 (d, 1H, piridina), 8,12 (s, 1H, triazol), 8,18 (t, 1H, Ar-F-CF_3).

Exemplo 43

6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

Uma solução de 359 mg (1,65 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenol em 20,0 ml de N,N-dimetilformamida foi tratada a 0°C com 66 mg

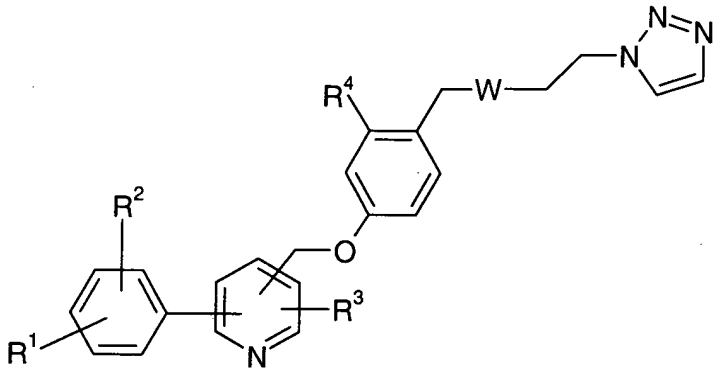
(1,65 mmol) de 60% de hidreto de sódio e agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida 500 mg (1,65 mmol) de 3-clorometil-6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina foram adicionados e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. Após adição de 40 ml de água, o precipitado foi isolado, lavado completamente com água e diisopropiléter. O resíduo foi secado a 40°C para fornecer 618 mg (77%) do composto título como um pó marrom claro.

MS: 485,40 (ESI+)

^{1}H-RMN (400 Hz, [D_6]DMSO): δ = 1,49 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-Ar), 1,82 (quinteto, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2-triazol), 2,54 (t, 2H, CH_2-Ar), 2,60 (s, 3H, piridina-CH_3), 4,40 (t, 2H, CH_2-triazol), 5,18 (s, 2H, OCH_2), 6,99 (d, 2H, OAr), 7,12 (d, 2H, OAr), 7,70 (s, 1H, triazol), 7,73 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,73 (d, 1H, piridina), 7,82 (d, 1H, Ar-F-CF_3), 7,94 (d, 1H, piridina), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,19 (t, 1H, Ar-F-CF_3).

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula I,



fórmula I,

em que,

R^1 é halogênio, alquila, alcóxi, alquila halogenada ou alcóxi halogenado;

R^2 é hidrogênio ou halogênio;

R^3 é hidrogênio ou $(C_1\text{-}C_3)$alquila;

R^4 é hidrogênio ou $(C_1\text{-}C_3)$alquila;

W é $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)- ou $-S(O)_2-$;

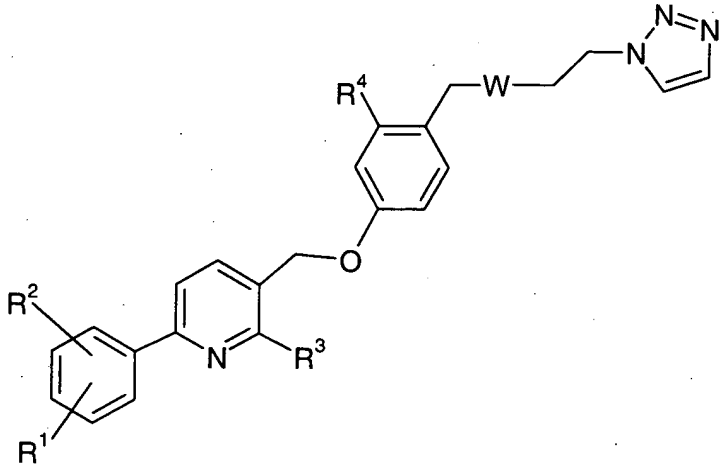
e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

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

R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado; e

W é $-CH_2-$, -O-, -S- ou -S(O)-.

3. Compostos de fórmula I-a,



fórmula I-a,

em que,

R^1, R^2, R^3, R^4 e W são definidos como na fórmula I acima na reivindicação 1, e todos os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

4. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que R^1 é halogênio, alquila halogenada ou alcóxi halogenado.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo consistindo em:

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[2-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina;

5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina;

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-piridina;

5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-2-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

2-metil-3-[2-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(3-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

6-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-2-metil-3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etanossulfinilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

6-(4-flúor-fenil)-2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina;

6-(4-cloro-fenil)-2-metil-3-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanilmetil)-fenoximetil]-piridina;

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina

3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-(3-cloro-fenil)-6-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

2-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina;

3-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

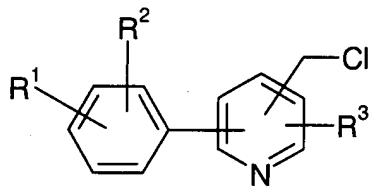
3-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridina;

3-(4-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina;

3-(4-cloro-fenil)-5-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina; e

3-(3-cloro-fenil)-5-[3-metil-4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-piridina.

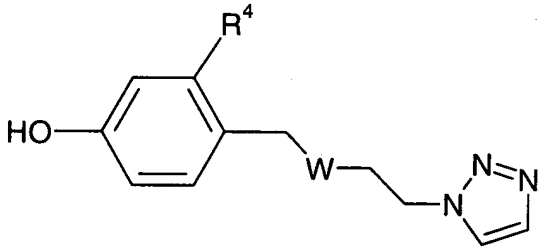
6. Processo para a fabricação dos compostos de fórmula I na reivindicação 1, em que o composto de fórmula II



fórmula II,

em que R^1, R^2 e R^3 têm o significado como dado na fórmula I acima na reivindicação 1,

é reagido com um composto de fórmula III



fórmula III,

em que R^4 e W têm o significado dado na fórmula I acima na reivindicação 1, para fornecer o respectivo composto de fórmula I;

referido composto é isolado da mistura de reação, e

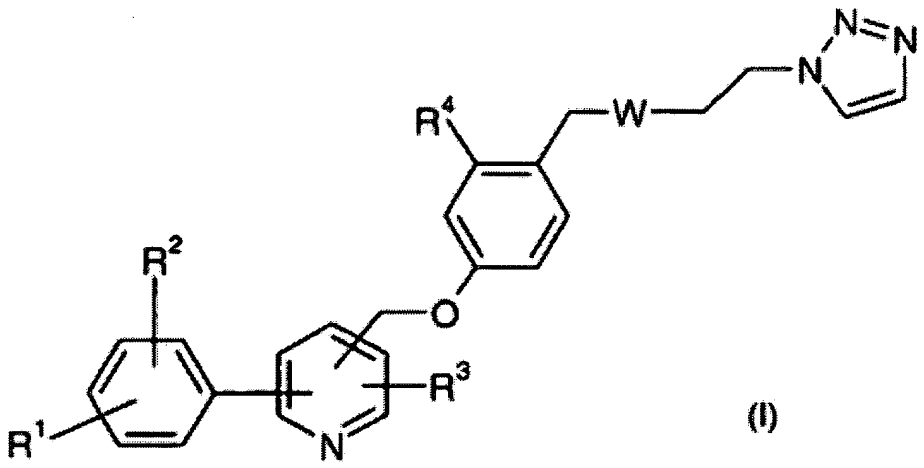
se desejado, convertido em um sal farmaceuticamente aceitável.

7. Composição farmacêutica, contendo um ou mais compostos de acordo com as reivindicações 1 a 6, juntamente com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, para o tratamento de câncer.

9. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1 a 6, para a fabricação de composições farmacêuticas correspondentes, para o tratamento de câncer.

10. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1 a 6, para o tratamento de câncer.



(I)

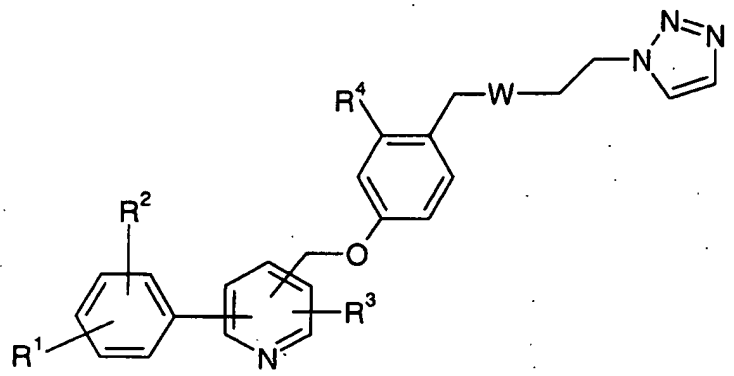
PI0614101-3

PI0611101-3

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE FENILPIRIDINA, SUA FABRICAÇÃO E USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS".**

A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I



fórmula I,

seus sais farmaceuticamente aceitáveis, formas enantioméricas, diastereoisômeros e racematos, a preparação dos compostos acima mencionados, composições farmacêuticas contendo-os e sua fabricação, bem como o uso dos compostos acima mencionados no controle ou prevenção de doenças tais como o câncer.