



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

(11) BR 112013011830-0 B1



(22) Data do Depósito: 10/11/2011

(45) Data de Concessão: 15/03/2022

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE METALOENZIMA, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE O DITO COMPOSTO, BEM COMO USO DO MESMO PARA TRATAR UMA DOENÇA OU TRANSTORNO RELACIONADO À METALOENZIMA

(51) Int.Cl.: C07D 249/04; C07D 401/06; C07D 413/10; A61K 31/4192; A61K 31/4725; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/11/2010 US 61/413,395.

(73) Titular(es): INNOCRIN PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): WILLIAM J. HOEKSTRA; ROBERT J. SCHOTZINGER; STEPHEN WILLIAM RAFFERTY.

(86) Pedido PCT: PCT US2011060166 de 10/11/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/064943 de 18/05/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/05/2013

(57) Resumo: COMPOSTOS INIBIDORES DE METALOENZIMA A presente invenção descreve os compostos que apresentam atividade moduladora de metaloenzima, e os métodos para tratar doenças, transtornos ou sintomas dos mesmos mediados por tais metaloen-zimas.

"COMPOSTO INIBIDOR DE METALOENZIMA, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE O DITO COMPOSTO, BEM COMO USO DO MESMO PARA TRATAR UMA DOENÇA OU TRANSTORNO RELACIONADO À METALOENZIMA"

Referência Cruzada aos Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido U.S. Número de Série 61/413.395, depositado em 13 de Novembro de 2010, os conteúdos integrais do qual são incorporados como referência por meio deste relatório.

FUNDAMENTOS

[002] Os organismos vivos desenvolveram processos estreitamente regulados que especificamente importam metais, transportam os mesmos aos sítios de armazenagem intracelular e, essencialmente, transportam os mesmos aos sítios de uso. Uma das funções mais importantes de metais, tais como zinco e ferro nos sistemas biológicos, é permitir a atividade das metaloenzimas. As metaloenzimas são enzimas que incorporam íons metálicos no sítio ativo da enzima e utilizam o metal como uma parte do processo catalítico. Mais do que um terço de todas as enzimas caracterizadas são metaloenzimas.

[003] A função das metaloenzimas é altamente dependente da presença do íon metálico no sítio ativo da enzima. É bem reconhecido que os agentes que se ligam a e inativam o íon metálico no sítio ativo diminuem dramaticamente a atividade da enzima. A natureza emprega esta mesma estratégia para diminuir a atividade de certas metaloenzimas durante períodos em que a atividade enzimática é indesejável. Por exemplo, a proteína TIMP (inibidor de tecido das metaloproteases) se liga ao íon zinco no sítio ativo de várias enzimas metaloprotease da matriz e, desse modo, interrompe a atividade enzimática. A indústria farmacêutica tem usado a mesma estratégia no projeto de agentes terapêuticos. Por exemplo, o agente anticâncer de próstata cetoconazol contém um grupo 1-imidazol que se liga ao ferro heme presente no ativo sítio da enzima alvo CYP17 (17- α -hidroxilase, 17,20-liase) e, desse modo, inativa a enzima. Um outro

exemplo inclui o grupo ácido hidroxâmico que se liga ao zinco que foi incorporado na maioria dos inibidores publicados de metaloproteínases da matriz e histona desacetilases. Um outro exemplo é o grupo ácido carboxílico que se liga ao zinco que foi incorporado na maioria dos inibidores da enzima conversora de angiotensina publicados.

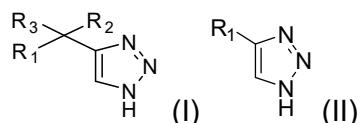
[004] No projeto de inibidores de metaloenzima clinicamente seguros e eficazes, o uso do grupo de ligação ao metal mais apropriado para o alvo particular e indicação clínica é crítico. Se um grupo de ligação ao metal com ligação fraca for utilizado, a potência pode ser subideal. Por outro lado, se um grupo de ligação ao metal com ligação muito estreita for utilizado, a seletividade para a enzima alvo *versus* metaloenzimas relacionadas pode ser subideal. A falta de seletividade ideal pode ser uma causa para toxicidade clínica, devido à inibição não intencional destas metaloenzimas fora do alvo. Um exemplo de tal toxicidade clínica é a inibição não intencional de enzimas metabolizantes de fármaco humano, tais como CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 através dos agente anticâncer de próstata cetoconazol correntemente disponível. Acredita-se que esta inibição fora do alvo seja causada primariamente pela ligação indiscriminada do 1-imidazol correntemente utilizado ao ferro no sítio ativo de CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Um outro exemplo disto é a artralgia que foi observada em muitos experimentos clínicos de inibidores da metaloproteinase da matriz. Esta toxicidade está relacionada à inibição de metaloenzimas fora do alvo, devido à ligação indiscriminada do grupo ácido hidroxâmico ao zinco nos sítios ativos fora do alvo.

[005] Portanto, a busca quanto aos grupos de ligação ao metal que podem obter um melhor equilíbrio de potência e seletividade permanece como um objetivo importante e seria significante na realização de agentes terapêuticos e métodos para resolver as necessidades correntemente não satisfeitas no tratamento e prevenção de doenças, transtornos e sintomas dos mesmos.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] A invenção é dirigida aos compostos (por exemplo, qualquer um entre aqueles descritos neste relatório), aos métodos para modular a atividade de metaloenzimas e aos métodos para tratar doenças, transtornos ou sintomas dos mesmos. Os métodos podem compreender os compostos neste relatório.

[007] Um composto da fórmula (I) ou (II), ou sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco do mesmo, em que:

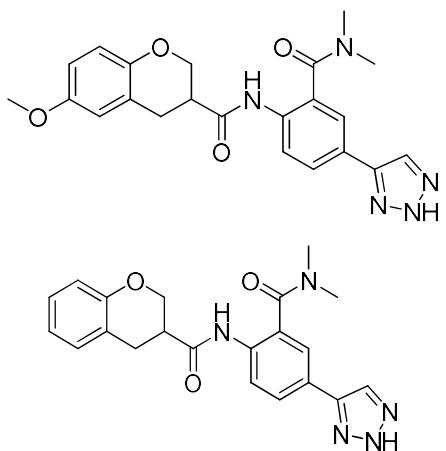


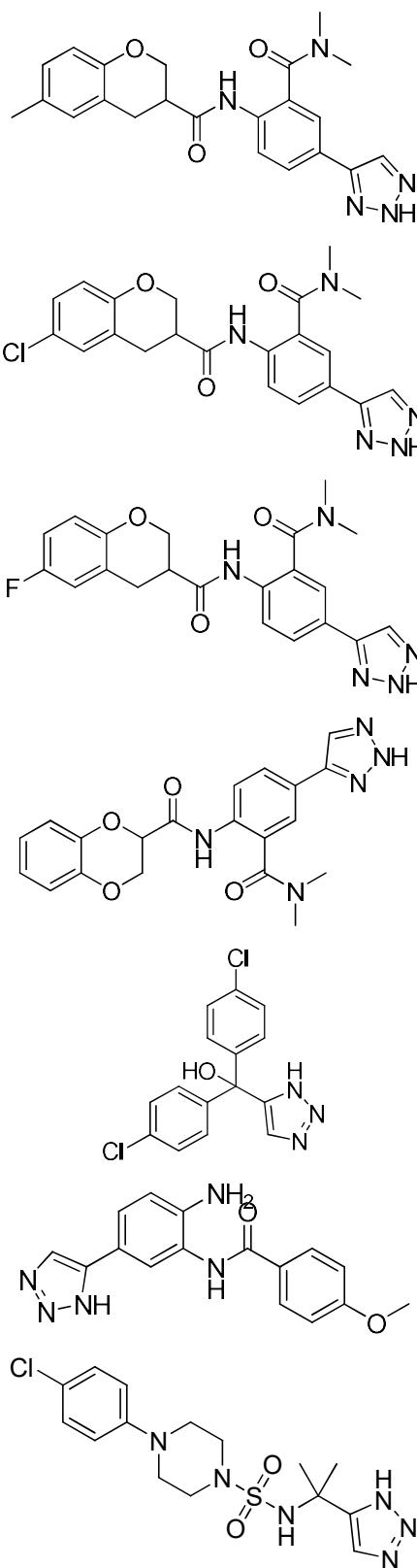
Cada R₁ e R₂ é independentemente arila opcionalmente substituída, naftila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, heteroarila-alquila opcionalmente substituída ou heteroarila-(di)fluoralquila opcionalmente substituída;

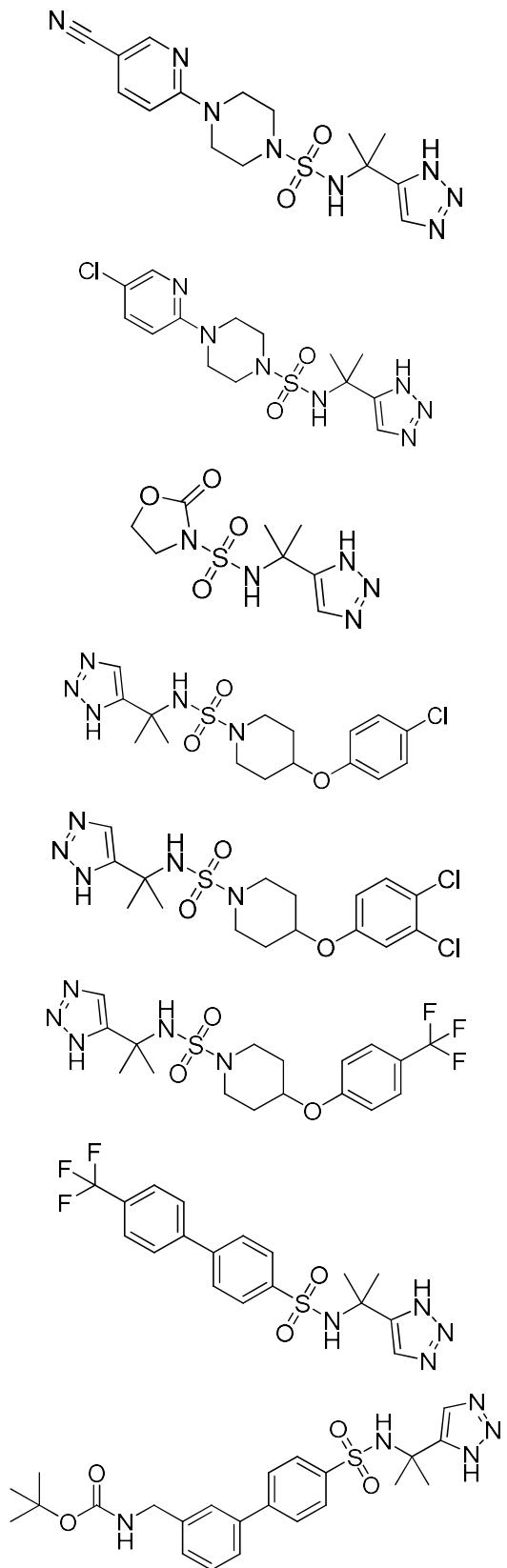
R_3 é H, OH, alcóxi, amino, alquilamino, ou dialquilamino.

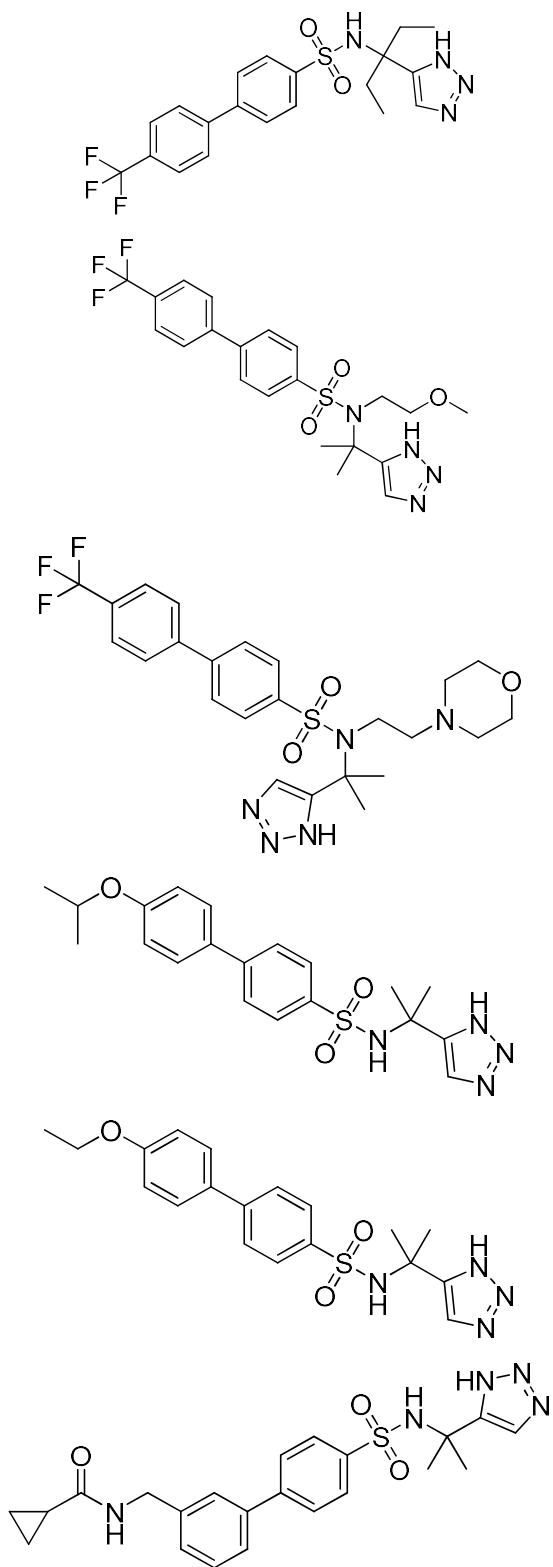
[008] Em um outro aspecto, o composto apresenta a fórmula (I) ou (II), ou sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco do mesmo,

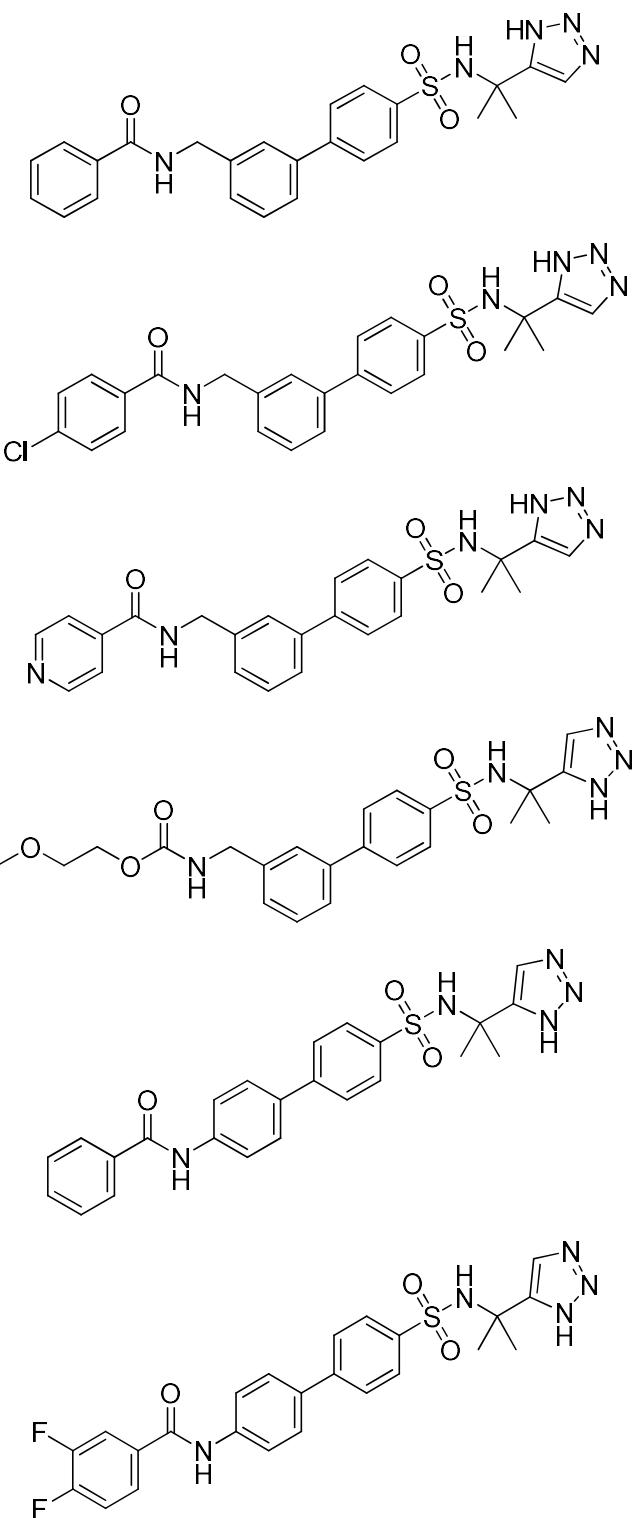
em que (I) ou (II) não são:

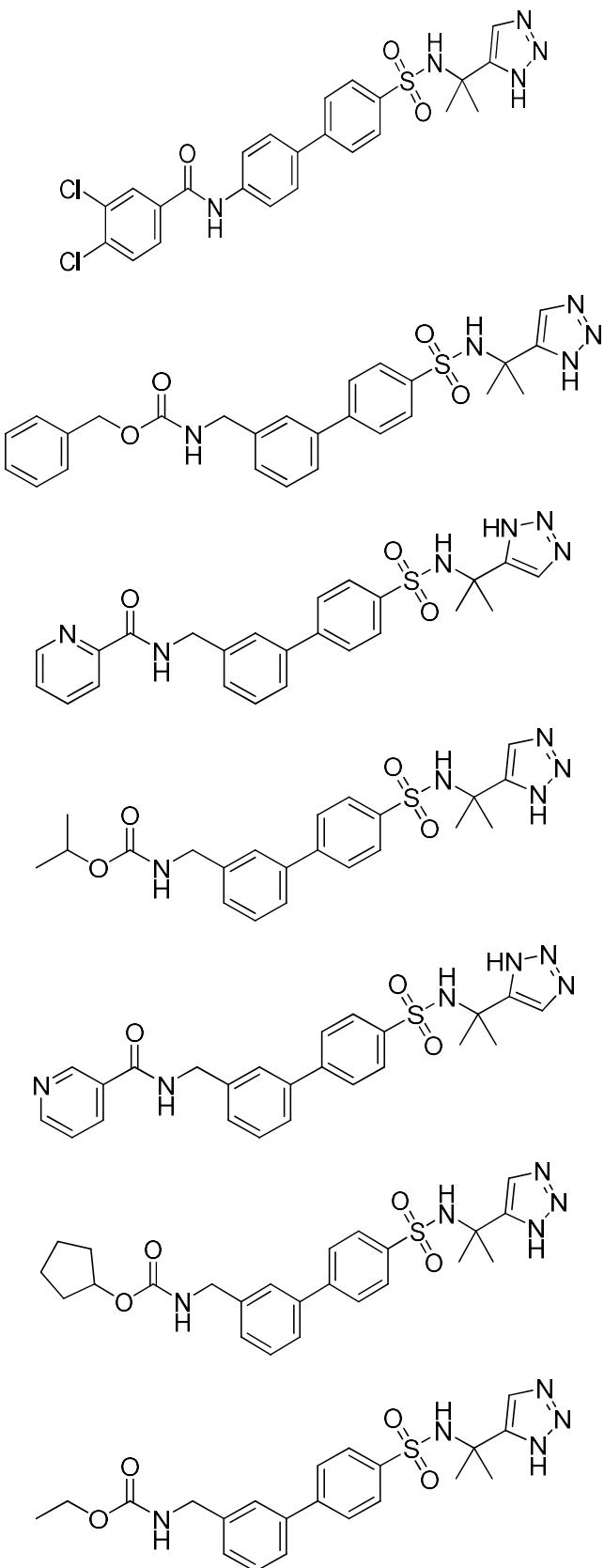


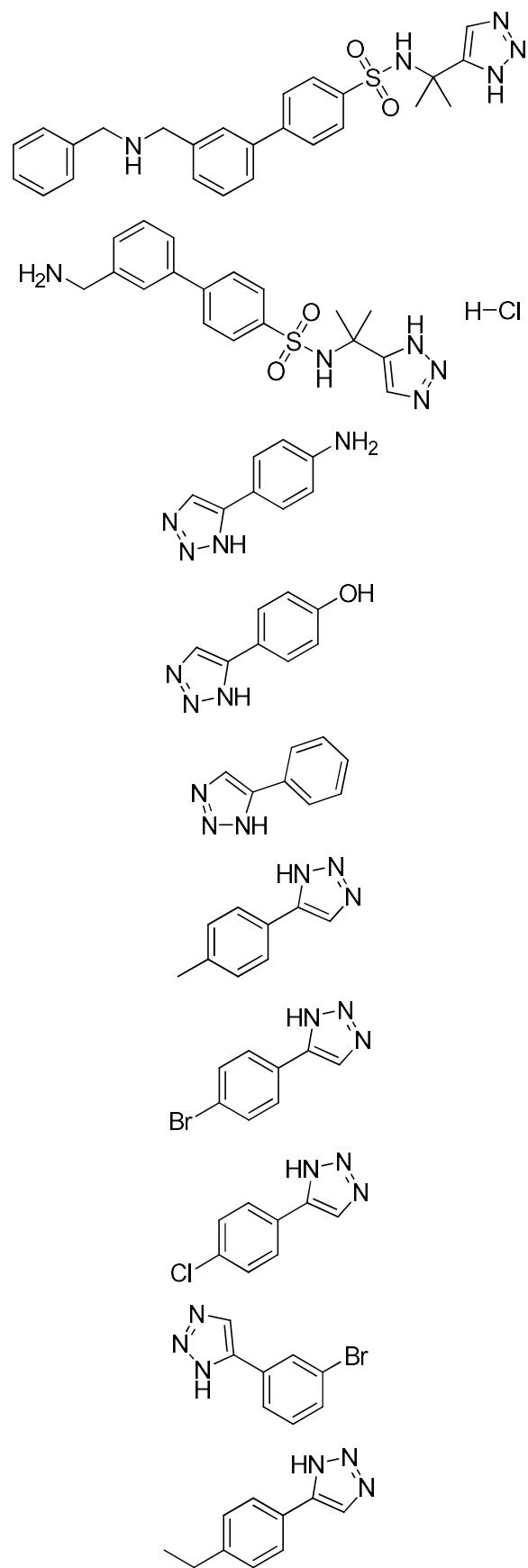


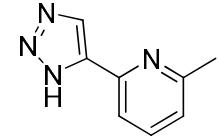
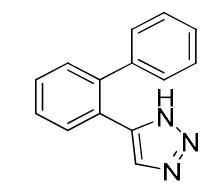
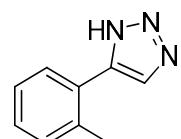
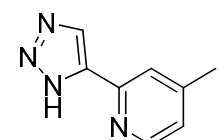
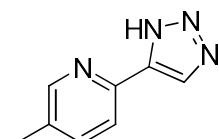
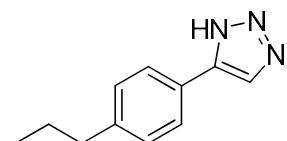
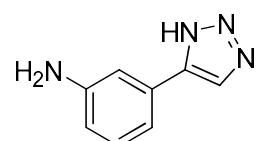
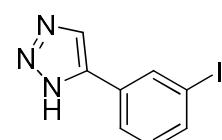
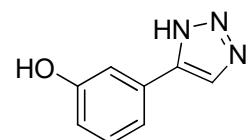
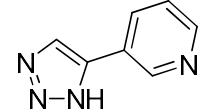


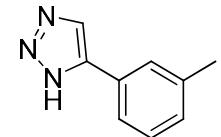
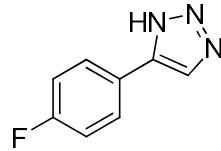
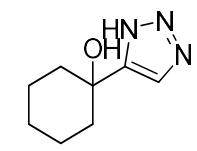
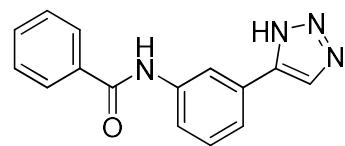
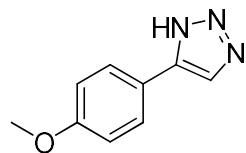
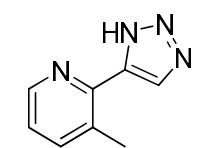
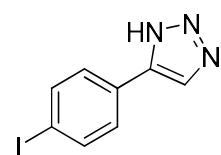
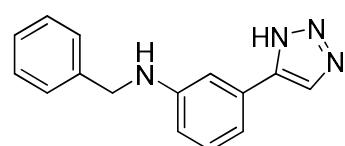
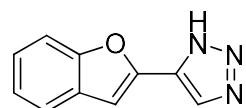
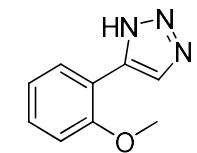
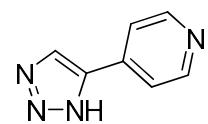


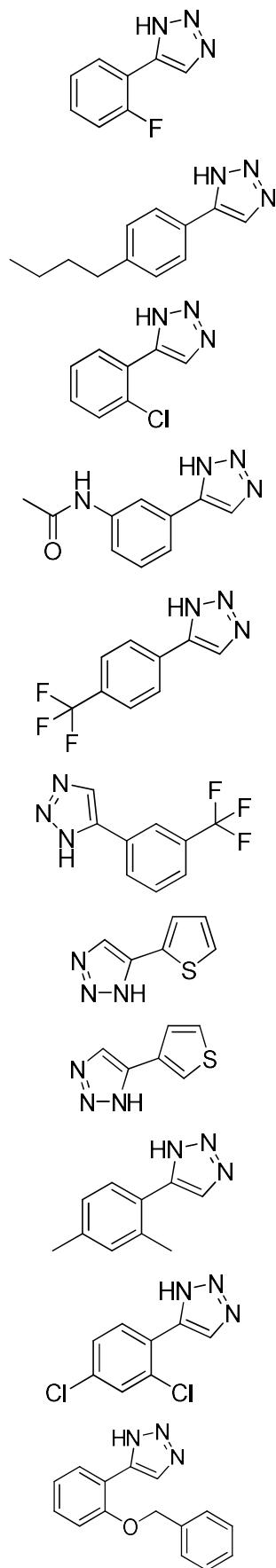


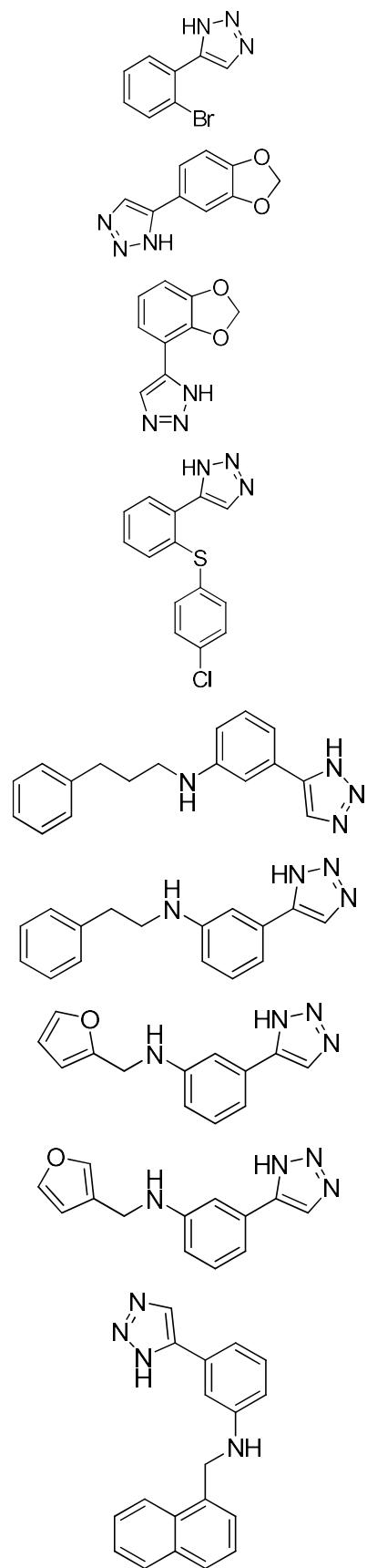


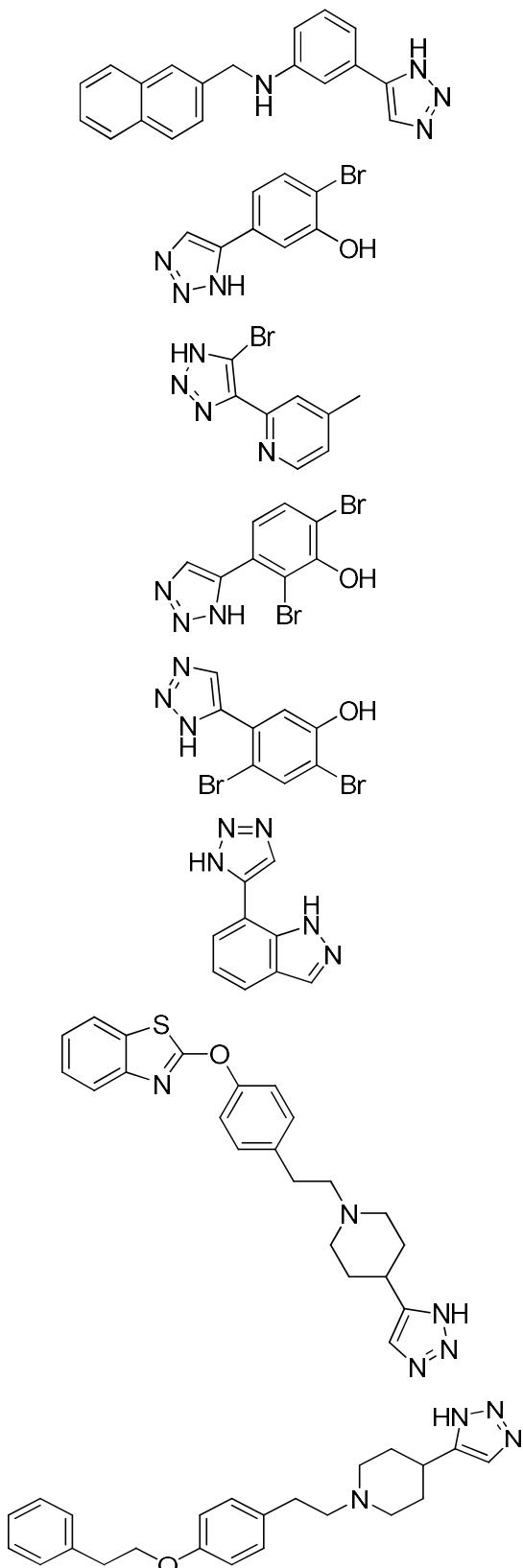












e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou hidratos do mesmo.

[009] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo,

fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₃ é OH.

[010] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₂ é alquila opcionalmente substituída, e R₃ é OH.

[011] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é arila opcionalmente substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

[012] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é heteroarila opcionalmente substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

[013] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é arila substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

[014] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é naftila opcionalmente substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

[015] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é naftila substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

[016] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é naftila substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, halo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, ou heteroarila.

[017] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é quinolinila opcionalmente substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

[018] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é quinolinila substituída, R₂ é alquila, e R₃ é OH.

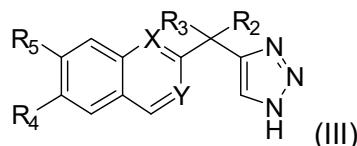
[019] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é quinolinila substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, independentemente selecionados a partir de alquila, haloalquila, alcóxi, cicloalcóxi, tioalcóxi, haloalcóxi, ciano, halo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, ou heteroarila.

[020] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é quinolin-2-ila substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes, independentemente selecionados a partir de alquila, haloalquila, alcóxi, cicloalcóxi, tioalcóxi, haloalcóxi, ciano, halo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, ou heteroarila.

[021] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que R₁ é arila opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentes selecionados a partir de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroaralquila, arila, heteroarila, halogênio, haloalquila, ciano, nitro, alcóxi, haloalcóxi, arilóxi, hidroxila, hidroxilalquila, oxo (isto é, carbonila), carboxila, formila, alquilcarbonila, alquilcarbonilalquila, alcoxicarbonila, alquilcarbonilóxi, ariloxicarbonila, heteroarilóxi, heteroariloxicarbonila, tio, mercapto, mercaptoalquila, arilsulfonila, amino, aminoalquila, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonila, alcoxicarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonila, ou arilamino-arila substituído; arilalquilamino, aralquilaminocarbonila, amido, alquilaminossulfonila, arilaminossulfonila, dialquilaminossulfonila, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilia, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquila, sulfonilarila, mercaptoalcóxi, N-hidroxiamidinila, ou N'-arila, N"-hidroxiamidinila, tioalcóxi, cicloalcóxi, fluoralcóxi contendo 1 a 5 flúoros, carboxamido, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

[022] Em um aspecto, o composto da fórmula I é aquele que apresenta a

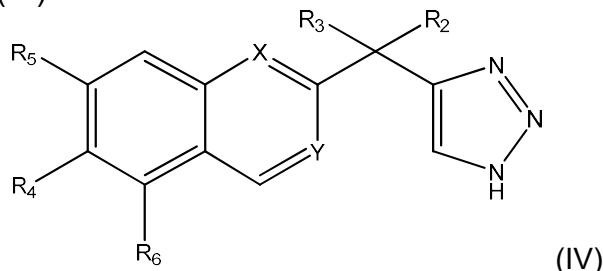
estrutura da fórmula (III):



Em que X é CH ou N; Y é CH ou N; e R₄ e R₅ são, independentemente, H, halogênio, alcóxi, tioalcóxi, cicloalcóxi, fluoralcóxi contendo 1 a 5 flúoros, ciano, carboxamido, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

[023] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III)) é aquele em que X é CH ou N; Y é CH ou N; e R₄ e R₅ são, independentemente, H, halogênio, alcóxi, fluoralcóxi contendo 1 a 5 flúoros, ciano, carboxamido, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

[024] Em um aspecto, o composto da fórmula I é aquele que apresenta a estrutura da fórmula (IV):



em que X é CH ou N; Y é CH ou N; e R₄, R₅ e R₆ são, independentemente, H, halogênio, alcóxi, tioalcóxi, cicloalcóxi, fluoralcóxi contendo 1 a 5 flúoros, ciano, carboxamido, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

[025] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que X = CH.

[026] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que X = N.

[027] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que Y = CH.

[028] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que Y = N.

[029] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que X = CH e Y = N.

[030] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que X = N e Y = CH.

[031] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que X = Y = CH.

[032] Em um aspecto, o composto da fórmula I (por exemplo, fórmula (III) ou (IV)) é aquele em que X = Y = N.

[033] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto atinge afinidade para uma metaloenzima através da formação de um ou mais entre os tipos seguintes de interações ou ligações químicas a um metal: ligações sigma, ligações covalentes, ligações coordenadas-covalentes, ligações iônicas, ligações pi, ligações delta, ou interações de retrodoações.

[034] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto se liga a um metal.

[035] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto se liga a ferro, zinco, ferro heme, manganês, magnésio, agrupamento de sulfeto de ferro, níquel, molibdênio, ou cobre.

[036] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto inibe uma classe de enzimas selecionada a partir da família de citocromo P450, histona desacetilases, metaloproteinases da matriz, fosfodiesterases, cicloxigenases, anidrases carbônicas, e óxido nítrico sintases.

[037] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo,

fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto inibe uma enzima selecionada a partir de piruvato de 4-hidroxifenila dioxigenase, 5-lipoxigenase, adenosina deaminase, álcool desidrogenase, aminopeptidase n, enzima conversora de angiotensina, aromatase (CYP19), calcineurina, fosfato de carbamoila sintetase, família da anidrase carbônica, catecol o-metil transferase, família de ciclo-oxigenase, di-hidropirimidina desidrogenase-1, DNA polimerase, difosfato de farnesila sintase, farnesil transferase, fumarato redutase, GABA aminotransferase, HIF-prolil hidroxilase, família da histona deacetilase, HIV integrase, transcriptase reversa do HIV-1, isoleucina tRNA ligase, lanosterol demetilase (CYP51), família da metaloprotease da matriz, metionina aminopeptidase, endopeptidase neutra, família da óxido nítrico sintase, fosfodiesterase III, fosfodiesterase IV, fosfodiesterase V, piruvato ferredoxina oxidoreductase, peptidase renal, ribonucleosídeo difosfato redutase, tromboxano sintase (CYP5a), tireoide peroxidase, tirosinase, urease, e xantina oxidase.

[038] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto inibe uma enzima selecionada a partir de 1-deóxi-d-xilulose-5-fosfato redutoisomerase (DXR), 17-alfa hidroxilase (CYP17), aldosterona sintase (CYP11B2), aminopeptidase p, fator letal do antraz, arginase, beta-lactamase, citocromo P450 2A6, d-ala ligase, dopamina beta-hidroxilase, enzima-1 conversora de endotelina, glutamato carboxipeptidase II, glutaminil ciclase, glioxalase, heme oxigenase, HPV/HSV E1 helicase, indoleamina 2,3-dioxigenase, leucotrieno A4 hidrolase, metionina aminopeptidase 2, peptídeo deformilase, fosfodiesterase VII, relaxase, ácido retinóico hidroxilase (CYP26), enzima conversora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroximiristoil))-N-acetylglucosamina deacetilase (LpxC), proteína-1 de adesão vascular (VAP-1), e vitamina D hidroxilase (CYP24).

[039] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo,

fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto é identificado como ligação a um metal.

[040] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto é identificado como ligação a ferro, zinco, ferro heme, manganês, magnésio, agrupamento de sulfeto de ferro, níquel, molibdênio, ou cobre.

[041] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto é identificado como inibidor de uma classe de enzima selecionada a partir da família de citocromo P450, histona desacetilases, metaloproteinases da matriz, fosfodiesterases, cicloxygenases, anidrases carbônicas, e óxido nítrico sintases.

[042] Em um aspecto, o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é aquele em que o composto é identificado como inibidor de uma enzima selecionada a partir de piruvato de 4-hidroxifenila dioxigenase, 5-lipoxigenase, adenosina deaminase, álcool desidrogenase, aminopeptidase n, enzima conversora de angiotensina, aromatase (CYP19), calcineurina, fosfato de carbamoila sintetase, família da anidrase carbônica, catecol o-metil transferase, família de ciclo-oxigenase, di-hidropirimidina desidrogenase-1, DNA polimerase, difosfato de farnesila sintase, farnesil transferase, fumarato redutase, GABA aminotransferase, família da HIF-prolil hidroxilase histona deacetilase, HIV integrase, transcriptase reversa do HIV-1, isoleucina tRNA ligase, lanosterol demetilase (CYP51), família da metaloprotease da matriz, metionina aminopeptidase, endopeptidase neutra, família da óxido nítrico sintase, fosfodiesterase III, fosfodiesterase IV, fosfodiesterase V, piruvato ferredoxina oxidoredutase, peptidase renal, ribonucleosídeo difosfato redutase, tromboxano sintase (CYP5a), tireoide peroxidase, tirosinase, urease, e xantina oxidase.

[043] Em um aspecto, os compostos neste relatório são aqueles em que o composto é identificado como um inibidor de CYP17.

[044] Em um aspecto, os compostos neste relatório são aqueles em que o composto é identificado por apresentar uma faixa de atividade contra uma enzima alvo e uma faixa de atividade contra uma enzima fora do alvo (por exemplo, CYP17 IC₅₀ <0,5 μM e IC₅₀ >6,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <1,0 μM e IC₅₀ >6,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <1,0 μM e IC₅₀ >10,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <1,0 μM e IC₅₀ >5,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <0,5 μM e IC₅₀ >1,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <0,96 μM e IC₅₀ >5,5 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <XX μM e IC₅₀ >YY μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, em que XX é um número menor do que YY). Em certos aspectos, por exemplo, XX é 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 50 vezes, 100 vezes, ou 1000 vezes menor do que YY).

[045] Um outro aspecto, é um método para inibir a atividade da metaloenzima compreendendo contatar um composto das fórmulas neste relatório com uma metaloenzima. Em um aspecto, o contato é *in vivo*. Em um outro aspecto, o contato é *in vitro*.

[046] O método ainda pode ser caracterizado pelo fato de que a metaloenzima compreende um átomo de metal que é ferro, zinco, ferro heme, manganês, magnésio, agrupamento de sulfeto de ferro, níquel, molibdênio, ou cobre;

pelo fato de que a metaloenzima é um membro de uma classe de enzima selecionada a partir da família do citocromo P450, histona desacetilases, metaloproteinases da matriz, fosfodiesterases, cicloxigenases, anidrases carbônicas, e óxido nítrico sintases; a metaloenzima é aromatase (CYP19), uma ciclo-oxigenase, lanosterol demetilase (CYP51), uma óxido nítrico sintase, tromboxano sintase (CYP5a), tireoide peroxidase, 17-alfa hidroxilase/17,20-liase (CYP17), aldosterona sintase (CYP11B2), citocromo P450 2A6, heme oxigenase, indoleamina 2,3-dioxigenase, ácido retinóico hidroxilase (CYP26), ou vitamina D hidroxilase (CYP24);

pelo fato de que a metaloenzima é 17-alfa hidroxilase/17,20-liase (CYP17); pelo fato de que a metaloenzima é piruvato de 4-hidroxifenila dioxigenase, 5-lipoxigenase, adenosina deaminase, álcool desidrogenase, aminopeptidase n, enzima conversora de angiotensina, aromatase (CYP19), calcineurina, fosfato de carbamoila sintetase, família da anidrase carbônica, catecol o-metil transferase, família de ciclo-oxigenase, di-hidropirimidina desidrogenase-1, DNA polimerase, difosfato de farnesila sintase, farnesil transferase, fumarato redutase, GABA aminotransferase, HIF-prolil hidroxilase, família da histona deacetilase, HIV integrase, transcriptase reversa do HIV-1, isoleucina tRNA ligase, lanosterol demetilase (CYP51), família da metaloprotease da matriz, metionina aminopeptidase, endopeptidase neutra, família da óxido nítrico sintase, fosfodiesterase III, fosfodiesterase IV, fosfodiesterase V, piruvato ferredoxina oxidoreductase, peptidase renal, ribonucleosídeo difosfato redutase, tromboxano sintase (CYP5a), tireoide peroxidase, tirosinase, urease, e xantina oxidase; ou

pelo fato de que a metaloenzima é 1-deóxi-d-xilulose-5-fosfato redutoisomerase (DXR), 17-alfa hidroxilase (CYP17), aldosterona sintase (CYP11B2), aminopeptidase p, fator letal do antraz, arginase, beta-lactamase, citocromo P450 2A6, d-ala ligase, dopamina beta-hidroxilase, enzima-1 conversora de endotelina, glutamato carboxipeptidase II, glutaminil ciclase, glioxalase, heme oxigenase, HPVHSV E1 helicase, indoleamina 2,3-dioxigenase, leucotrieno A4 hidrolase, metionina aminopeptidase 2, peptídeo deformilase, fosfodiesterase VII, relaxase, ácido retinóico hidroxilase (CYP26), enzima conversora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroximiristoil))-N-acetylglucosamina deacetilase (LpxC), proteína-1 de adesão vascular (VAP-1), ou vitamina D hidroxilase (CYP24).

[047] Os métodos neste relatório podem ainda compreender administrar o composto a um indivíduo.

[048] Os métodos neste relatório incluem aqueles em que o composto da

fórmula neste relatório (por exemplo, fórmula (I), (II), (III) ou (IV)) é identificado por apresentar uma faixa de atividade contra CYP17 IC₅₀ <0,5 µM e IC₅₀ >6,0 µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <1,0 µM e IC₅₀ >6,0 µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <1,0 µM e IC₅₀ >10,0 µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <1,0 µM e IC₅₀ >5,0 µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <0,5 µM e IC₅₀ >1,0 µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <0,96 µM e IC₅₀ >5,5 µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀ <XX µM e IC₅₀ >YY µM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, em que XX é um número menor do que YY. Em certos aspectos, por exemplo, XX é 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 50 vezes, 100 vezes, ou 1000 vezes menor do que YY.

[049] Os compostos neste relatório incluem aqueles em que o composto é identificado por obter afinidade, pelo menos em parte, para uma metaloenzima através da formação de um ou mais entre os tipos seguintes de interações ou ligações químicas a um metal: ligações sigma, ligações covalentes, ligações coordenadas-covalentes, ligações iônicas, ligações pi, ligações delta, ou interações de retrodoações. Os compostos também podem obter afinidade através de interações mais fracas com o metal, tais como interações de van der Waals, interações pi cátion, interações pi-ânion, interações dipolo-dipolo, interações íon-dipolo. Em um aspecto, o composto é identificado por apresentar uma interação de ligação com o metal por intermédio da porção 4-(1,2,3-triazol); em um outro aspecto, o composto é identificado por apresentar um interação de ligação com o metal por intermédio do N da porção 4-(1,2,3-triazol).

[050] Os métodos para avaliar as interações de ligação metal-ligante são conhecidos na técnica, conforme exemplificado nas referências, incluindo, por exemplo, "Principles of Bioinorganic Chemistry" de Lippard e Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" de Basolo e Pearson John Wiley & Sons Inc; 2^a edição (Setembro de 1967); "Biological Inorganic Chemistry" de Ivano

Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, nº 2, 107 - 109 (2008).

[051] Em certos exemplos, os compostos da invenção são selecionados a partir da fórmula (I), (II), (III) ou (IV) (e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou hidratos dos mesmos):

1-(6,7-Dimetoxinaftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (1);

1-(6,7-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol

(2);

1-(6,7-Bis(difluormetóxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-

1-ol (3);

2-Metil-1-(6-(oxazol-5-il)naftalen-2-il)-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (4);

1-(6,7-Dicloroquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (5);

1-(6-Cloro-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (6);

2-Metil-1-(6-(metiltio)quinolin-2-il)-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (7);

1-(6-Ciclopropoxiquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (8);

1-(7-Cloro-6-(trifluormetil)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (9);

1-(6-(Difluormetóxi)-5-(tiofen-2-il)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (10);

2-Metil-1-(5-(tiofen-2-il)-6-(2,2,2-trifluoretóxi)quinolin-2-il)-1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ol (11)

2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(2,2,2-trifluoretóxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (12)

1-(6-(difluormetóxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (13)

1-(6-metoxiquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (14)

2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(2,2,2-trifluoretóxi)quinolin-2-il)propan-1-ol (15)

1-(6,7-difluorquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (16)

2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(trifluormetóxi)quinolin-2-il)propan-1-ol (17)

1-(5,6-dicloroquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (18)

1-(5-cloro-6-(difluormetóxi)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (19)

1-(6,7-bis(difluormetóxi)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (20)

1-(5-cloro-6-(trifluormetóxi)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (21)

1-(6-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (22)

2-(1-hidróxi-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(trifluormetil)quinolino-6-carbonitrila (23).

[052] Em certos exemplos, os compostos da invenção são selecionados a partir da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) (incluindo os compostos identificados acima e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou hidratos dos mesmos) e são o enantiômero (+), o enantiômero (-), o enantiômero (R) ou o enantiômero (S)-. Em outros aspectos, o composto é predominantemente (por exemplo, >90 %, >95 %, >98 %, >N %, onde N é um número maior do que 50) o enantiômero (+), o enantiômero (-), o enantiômero (R) ou o enantiômero (S).

[053] Em um outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) e um portador farmaceuticamente aceitável.

[054] Em outros aspectos, a invenção fornece um método para modular a

atividade da metaloenzima em um indivíduo, compreendendo contatar o indivíduo com um composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV), em uma quantidade e sob condições suficientes para modular a atividade da metaloenzima.

[055] Em um aspecto, a invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um transtorno ou doença descrito neste relatório, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV).

[056] Em um aspecto, a invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um transtorno ou doença relacionado à metaloenzima, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV).

[057] Em um outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um transtorno ou doença relacionado à metaloenzima, em que o indivíduo foi identificado por apresentar necessidade quanto a um tratamento para um transtorno ou doença relacionado à metaloenzima, compreendendo administrar ao dito indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV), tal que o dito indivíduo é tratado para o dito transtorno.

[058] Em um outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um transtorno ou doença mediada por metaloenzima, em que o indivíduo foi identificado por apresentar necessidade quanto a um tratamento para um transtorno ou doença mediada por metaloenzima, compreendendo administrar ao dito indivíduo em necessidade do mesmo, uma

quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV), tal que a atividade da metaloenzima no dito indivíduo é modulada (por exemplo, infrarregulada, inibida). Em um outro aspecto, os compostos descritos neste relatório, preferencialmente, alvejam células cancerosas sobre células não transformadas.

[059] Os métodos neste relatório incluem aqueles em que a doença ou transtorno é mediada por qualquer um entre piruvato de 4-hidroxifenila dioxigenase, 5-lipoxigenase, adenosina deaminase, álcool desidrogenase, aminopeptidase n, enzima conversora de angiotensina, aromatase (CYP19), calcineurina, fosfato de carbamoila sintetase, família da anidrase carbônica, catecol o-metil transferase, família de ciclo-oxigenase, di-hidropirimidina desidrogenase-1, DNA polimerase, difosfato de farnesila sintase, farnesil transferase, fumarato redutase, GABA aminotransferase, HIF-prolil hidroxilase, família da histona deacetilase, HIV integrase, transcriptase reversa do HIV-1, isoleucina tRNA ligase, lanosterol demetilase (CYP51), família da metaloprotease da matriz, metionina aminopeptidase, endopeptidase neutra, família da óxido nítrico sintase, fosfodiesterase III, fosfodiesterase IV, fosfodiesterase V, piruvato ferredoxina oxidoreductase, peptidase renal, ribonucleosídeo difosfato redutase, tromboxano sintase (CYP5a), tireoide peroxidase, tirosinase, urease, ou xantina oxidase.

[060] Os métodos neste relatório incluem aqueles em que a doença ou transtorno é mediada por qualquer um entre 1-deóxi-d-xilulose-5-fosfato redutoisomerase (DXR), 17-alfa hidroxilase (CYP17), aldosterona sintase (CYP11B2), aminopeptidase p, fator letal do antraz, arginase, beta-lactamase, citocromo P450 2A6, d-ala ligase, dopamina beta-hidroxilase, enzima-1 conversora de endotelina, glutamato carboxipeptidase II, glutaminil ciclase, glioxalase, heme oxigenase, HPV/HSV E1 helicase, indoleamina 2,3-dioxigenase, leucotrieno A4 hidrolase, metionina aminopeptidase 2, peptídeo deformilase, fosfodiesterase VII, relaxase,

ácido retinóico hidroxilase (CYP26), enzima conversora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroximiristoil))-N-acetilglucosamina deacetilase (LpxC), proteína-1 de adesão vascular (VAP-1), ou vitamina D hidroxilase (CYP24).

[061] Os métodos neste relatório incluem aqueles em que a doença ou transtorno é câncer, doença cardiovascular, doença inflamatória, doença infecciosa, doença metabólica, doença oftalmológica, doença do sistema nervoso central (SNC), doença urológica, ou doença gastrointestinal.

[062] Os métodos neste relatório incluem aqueles em que a doença ou transtorno é câncer de próstata, câncer de mama, endometriose, fibroides uterinos, doença inflamatória intestinal, psoríase, infecção fúngica sistêmica, onicomicose, ou doença cardiovascular.

[063] Os métodos descritos neste relatório incluem aqueles em que o indivíduo é identificado por estar em necessidade de um tratamento estabelecido particular. A identificação de um indivíduo em necessidade de tal tratamento pode ser critério de um profissional da saúde e pode ser subjetiva (por exemplo, opinião) ou objetiva (por exemplo, mensurável por um teste ou método diagnóstico).

[064] Um outro aspecto da invenção é uma composição compreendendo um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório e um portador agrícola aceitável.

[065] Um outro aspecto da invenção é um método para tratar ou prevenir uma doença ou transtorno mediado por metaloenzima em ou em uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório com a planta.

[066] Um outro aspecto da invenção é um método para inibir a atividade da metaloenzima em um microrganismo em uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório com a planta.

[067] Um outro aspecto da invenção é um método para tratar ou prevenir uma

doença ou transtorno fúngico em ou sobre uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório com a planta.

[068] Um outro aspecto da invenção é um método para tratar ou prevenir crescimento fúngico em ou sobre uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório com a planta.

[069] Um outro aspecto da invenção é um método para inibir microrganismos em ou sobre uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório com a planta.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[070] Para que a invenção possa ser mais facilmente entendida, certos termos são primeiro definidos neste relatório para conveniência.

[071] Conforme usado neste relatório, o termo “tratar” um transtorno abrange prevenir, melhorar, mitigar e/ou administrar o transtorno e/ou condições que podem causar o transtorno. Os termos “tratar” e “tratamento” se referem a um método de aliviar ou abater uma doença e/ou seus sintomas resultantes. De acordo com a presente invenção “tratar” inclui prevenir, bloquear, inibir, atenuar, proteger contra, modular, reverter os efeitos de e reduzir a ocorrência, por exemplo, dos efeitos nocivos de um transtorno.

[072] Conforme usado neste relatório, “inibir” abrange prevenir, reduzir e parar a progressão. Observe que “inibição da enzima” (por exemplo, inibição da metaloenzima) é distinguida e descrita abaixo.

[073] O termo “modular” se refere ao aumento ou diminuição na atividade de uma enzima em resposta à exposição a um composto da invenção.

[074] Os termos “isolado,” “purificado,” ou “biologicamente puro” se referem ao material que é substancial ou essencialmente livre de componentes que normalmente acompanham o mesmo, conforme encontrado em seu estado nativo.

Pureza e homogeneidade são tipicamente determinadas através do uso de técnicas de química analítica, tais como eletroforese em gel de poliacrilamida ou cromatografia líquida de alto desempenho. Particularmente, em algumas modalidades, o composto é pelo menos 85 % puro, mais preferivelmente, pelo menos 90 % puro, mais preferivelmente, pelo menos 95 % puro, e, mais preferivelmente, pelo menos 99 % puro.

[075] O termo “administração” ou “administrar” inclui vias de introdução do(s) composto(s) a um indivíduo para realizar sua função intencionada. Exemplos de vias de administração que podem ser usadas incluem injeção (subcutânea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), tópica, oral, inalação, retal e transdérmica.

[076] O termo “quantidade eficaz” inclui uma quantidade eficaz, em dosagens e durante períodos de tempo necessários para obter o resultado desejado. Uma quantidade eficaz do composto pode variar, de acordo com fatores, tais como o estado da doença, idade, e peso do indivíduo, e a capacidade de o composto induzir uma resposta desejada no indivíduo. Regimes de dosagem podem ser ajustados para fornecer a resposta terapêutica ideal. Uma quantidade eficaz também é aquela em que quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais (por exemplo, efeitos colaterais) do composto inibidor são compensados pelos efeitos terapeuticamente benéficos.

[077] As frases “administração sistêmica,” “sistemicamente administrado”, “administração periférica” e “perifericamente administrado”, conforme usadas neste relatório, significam a administração de um composto, fármaco ou outro material, tal que o mesmo entra no sistema do paciente e, assim, está indivíduo ao metabolismo e outros processos.

[078] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” se refere àquela quantidade do composto que será administrada, suficiente para prevenir o desenvolvimento de ou aliviar, de alguma forma, um ou mais entre os sintomas da condição ou transtorno que será tratada.

[079] Uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto (isto é, uma dosagem eficaz) pode variar de cerca de 0,005 g/kg a cerca de 200 mg/kg, preferivelmente, cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, mais preferivelmente, cerca de 0,015 mg/kg a cerca de 30 mg/kg de peso corpóreo. Em outras modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz pode variar de cerca de 1,0 pM a cerca de 10 μ M, de cerca de 1,0 pM a cerca de 50 μ M, e de cerca de 1,0 pM a cerca de 100 μ M. O técnico habilitado avaliará que certos fatores podem influenciar na dosagem exigida para tratar eficazmente um indivíduo, incluindo, mas não limitados à severidade da doença ou transtorno, tratamentos prévios, a saúde geral e/ou idade do indivíduo, e outras doenças presentes. Além disso, o tratamento de um indivíduo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto pode incluir um tratamento único ou, preferivelmente, pode incluir uma série de tratamentos. Em um exemplo, um indivíduo é tratado com um composto na faixa de cerca de 0,005 g/kg a cerca de 200 mg/kg de peso corpóreo, uma vez ao dia durante cerca de 1 a 10 semanas, preferivelmente, entre 2 a 8 semanas, mais preferivelmente, entre cerca de 3 a 7 semanas, e, ainda mais preferivelmente, durante cerca de 4, 5 ou 6 semanas. Em um outro exemplo, um indivíduo pode ser tratado diariamente durante vários anos no caso de uma condição ou doença crônica. Também será avaliado que a dosagem eficaz de um composto usado para o tratamento pode aumentar ou diminuir durante o curso de um tratamento particular.

[080] O termo “quiral” se refere a moléculas que têm a propriedade de não sobreposição do par de imagem no espelho, enquanto o termo “aquiral” se refere a moléculas que são superponíveis em seu par de imagem no espelho.

[081] O termo “diastereômeros” se refere a estereoisômeros com dois ou mais centros de dissimetria e cujas moléculas não são imagens de espelho.

[082] O termo “enantiômeros” se refere a dois estereoisômeros de um composto que são imagens de espelho não superponíveis. Uma mistura equimolar de

dois enantiômeros é chamada uma “mistura racêmica” ou um “racemato”.

[083] O termo “isômeros” ou “estereoisômeros” se refere a compostos que têm constituição química idêntica, mas diferem com respeito ao arranjo dos átomos ou grupos no espaço.

[084] O termo “pró-fármaco” inclui compostos com porções que podem ser metabolizadas *in vivo*. Em geral, os pró-fármacos são metabolizados *in vivo* através de esterases ou através de outros mecanismos para ativar os fármacos. Exemplos de pró-fármacos e seus usos são bem conhecidos na técnica (Veja, por exemplo, Berge *et al.* (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1 - 19). Os pró-fármacos podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos, ou através da reação separada do composto purificado em sua forma de ácido livre ou hidroxila com um agente esterificante adequado. Grupos hidroxila podem ser convertidos em ésteres por intermédio do tratamento com um ácido carboxílico. Exemplos de porções de pró-fármaco incluem porções de éster alquílico inferior ramificado ou não ramificado substituído e não substituído, (por exemplo, ésteres de ácido propionico), ésteres alquenílicos inferiores, ésteres dialquílicos inferiores-aminoalquílicos inferiores (por exemplo, éster dimetilaminoetílico), ésteres acilaminoalquílicos inferiores (por exemplo, éster acetiloximetílico), ésteres acilóxi-alquílicos inferiores (por exemplo, éster pivaloioximetílico), ésteres arílicos (éster fenílico), ésteres arilalquílicos inferiores (por exemplo, éster benzílico), substituído (por exemplo, com substituintes metila, halo, ou metóxi) arila e ésteres arilalquílicos inferiores, amidas, alquilamidas inferiores, dalquilamidas inferiores e hidróxi amidas. Porções de pró-fármaco preferidas são ésteres de ácido propionico e ésteres acílicos. Pró-fármacos que são convertidos para ativar formas através de outros mecanismos *in vivo* também são incluídos. Em aspectos, os compostos da invenção são pró-fármacos de qualquer um entre a fórmula neste relatório.

[085] O termo “indivíduo” se refere a animais, tais como mamíferos, incluindo,

mas não limitados a, primatas (por exemplo, seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e semelhantes. Em certas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Usos ou aplicações veterinários se referem ao uso em que o indivíduo é um animal, exceto um ser humano.

[086] Os termos “um,” “uma”, e “o”, “a” se referem a “um ou mais” quando usados neste pedido, incluindo as reivindicações. Assim, por exemplo, referência a “uma amostra” inclui uma pluralidade de amostras, a menos que o contexto claramente indique de outro modo (por exemplo, uma pluralidade de amostras), e assim por diante.

[087] Por todo este relatório descritivo e nas reivindicações, as palavras “compreendem”, “compreende”, e “compreendendo” são usadas em um sentido não exclusivo, exceto onde o contexto exija de outro modo.

[088] Conforme usado neste relatório, o termo “cerca de”, quando se refere a um valor, abrange variações, em algumas modalidades, de $\pm 20\%$, em algumas modalidades, $\pm 10\%$, em algumas modalidades, $\pm 5\%$, em algumas modalidades, $\pm 1\%$, em algumas modalidades, $\pm 0,5\%$, e, em algumas modalidades, $\pm 0,1\%$ a partir da quantidade especificada, conforme tais variações são apropriadas para realizar os métodos divulgados ou utilizar as composições divulgadas.

[089] O uso da palavra “inibidor” neste relatório é significar uma molécula que exibe atividade para inibir uma metaloenzima. “Inibir” neste relatório significa a diminuição da atividade da metaloenzima, em comparação à atividade da metaloenzima na ausência do inibidor. Em algumas modalidades, o termo “inibir” significa uma diminuição na atividade da metaloenzima de pelo menos cerca de 5 %, pelo menos cerca de 10 %, pelo menos cerca de 20 %, pelo menos cerca de 25 %, pelo menos cerca de 50 %, pelo menos cerca de 60 %, pelo menos cerca de 70 %, pelo menos cerca de 80 %, pelo menos cerca de 90 % ou pelo menos cerca de 95 %. Em outras modalidades, inibir significa uma diminuição na atividade da metaloenzima

de cerca de 5 % a cerca de 25 %, cerca de 25 % a cerca de 50 %, cerca de 50 % a cerca de 75 %, ou cerca de 75 % a 100 %. Em algumas modalidades, inibir significa uma diminuição na atividade da metaloenzima de cerca de 95 % a 100 %, por exemplo, uma diminuição na atividade de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou 100 %. Tal diminuição pode ser medida usando uma variedade de técnicas que seriam reconhecíveis por uma pessoa de habilidade na técnica. Ensaios particulares para medir a atividade individual são descritos abaixo.

[090] Além disso, os compostos da invenção incluem olefinas que apresentam geometria: “Z” se refere a o que é referido como uma configuração “cis” (mesmo lado), ao passo que “E” se refere ao que é referido como uma configuração “trans” (lado oposto). Com respeito à nomenclatura de um centro quiral, os termos configuração “d” e “l” (ou mais e menos) são definidos pela IUPAC Recommendations. Conforme ao uso dos termos, diastereômero, racemato, epímero e enantiômero, estes serão usados em seu contexto normal para descrever a estereoquímica das preparações.

[091] Conforme usado neste relatório, o termo “alquila” se refere a um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo 1 a 12 átomos de carbono. O termo “alquila inferior” se refere a uma cadeia de alquila C1-C6. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, terc-butila e n-pentila. Grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

[092] O termo “alquenila” se refere a uma cadeia de hidrocarboneto insaturada que pode ser uma cadeia reta ou cadeia ramificada, contendo 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Grupos alquenila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

[093] O termo “alquinila” se refere a uma cadeia de hidrocarboneto insaturada que pode ser uma cadeia reta ou cadeia ramificada, contendo 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Grupos alquinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes.

[094] Os carbonos sp^2 ou sp de um grupo alquenila e um grupo alquinila, respectivamente, podem ser opcionalmente o ponto de ligação dos grupos alquenila ou alquinila.

[095] O termo “alcóxi” se refere a um radical -O-alquila.

[096] O termo “haloalcóxi” se refere a um radical -O-alquila que é substituído por um ou mais substituintes halo. Exemplos de grupos haloalcóxi incluem trifluormetóxi e 2,2,2-trifluoretóxi.

[097] Conforme usado neste relatório, o termo “halogênio”, “hal” ou “halo” significa -F, -Cl, -Br ou -I.

[098] O termo “cicloalquila” se refere a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico de 3 a 8 membros ou bicíclico de 7 a 14 membros que apresenta pelo menos um anel saturado ou que apresenta pelo menos um anel não aromático, em que o anel não aromático pode apresentar algum grau de insaturação. Grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Em uma modalidade, 0, 1, 2, 3, ou 4 átomos de cada anel de um grupo cicloalquila podem ser substituídos por um substituinte. Exemplos representativos do grupo cicloalquila incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclobutila, ciclo-heptila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila e semelhantes.

[099] O termo “arila” se refere a um sistema de anel aromático de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou tricíclico. Grupos arila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Em uma modalidade, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de cada anel de um grupo arila podem ser substituídos por um substituinte. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, antracenila, fluorenila, indenila, azulenila e semelhantes.

[0100] O termo “heteroarila” se refere a um sistema de anel aromático de 5 a 8 membros monocíclico, 8 a 12 membros bicíclico ou 11 a 14 membros tricíclico que apresenta 1 a 4 heteroátomos no anel se monocíclico, 1 a 6 heteroátomos se bicíclico

ou 1 a 9 heteroátomos se tricíclico, os ditos heteroátomos selecionados a partir de O, N, ou S, e os átomos no anel restantes sendo carbono (com átomos de hidrogênio apropriados, a menos que de outro modo indicado). Grupos heteroarila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Em uma modalidade, 0, 1, 2, 3, ou 4 átomos de cada anel de um grupo heteroarila podem ser substituídos por um substituinte. Exemplos de grupos heteroarila incluem piridila, furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, tiazolila, isoxazolila, quinolinila, pirazolila, isotiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, isoquinolinila, indazolila e semelhantes.

[0101] O termo “heteroarila contendo nitrogênio” se refere a um grupo heteroarila que apresenta 1 a 4 heteroátomos de nitrogênio no anel se monocíclico, 1 a 6 heteroátomos de nitrogênio no anel se bicíclico ou 1 a 9 heteroátomos de nitrogênio no anel se tricíclico.

[0102] O termo “heterocicloalquila” se refere a um sistema de anel não aromático de 3 a 8 membros monocíclico, 7 a 12 membros bicíclico ou 10 a 14 membros tricíclico compreendendo 1 a 3 heteroátomos se monocíclico, 1 a 6 heteroátomos se bicíclico ou 1 a 9 heteroátomos se tricíclico, os ditos heteroátomos selecionados a partir de O, N, S, B, P ou Si, em que o sistema de anel não aromático é completamente saturado. Grupos heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes. Em uma modalidade, 0, 1, 2, 3, ou 4 átomos de cada anel de um grupo heterocicloalquila podem ser substituídos por um substituinte. Grupos heterocicloalquila representativos incluem piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, 1,3-dioxolanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, tienila, e semelhantes.

[0103] O termo “alquilamino” se refere a um substituinte de amino que é ainda substituído com um ou dois grupos alquila. O termo “aminoalquila” se refere a um substituinte de alquila que é ainda substituído com um ou mais grupos amino. O termo

"hidroxialquila" se refere a um substituinte de alquila que é ainda substituído com um ou mais grupos hidroxila. A porção alquila ou arila de alquilamino, aminoalquila, mercaptoalquila, hidroxialquila, mercaptoalcóxi, sulfonilalquila, sulfonilarila, alquilcarbonila e alquilcarbonilalquila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes.

[0104] Ácidos e bases úteis nos métodos neste relatório são conhecidos na técnica. Catalisadores de ácido são qualquer produto químico ácido, que pode ser inorgânico (por exemplo, ácidos clorídricos, sulfúricos, nítricos, tricloreto de alumínio) ou orgânico (por exemplo, ácido canforsulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, triflato de itérbio) na natureza. Ácidos são úteis em quantidades catalíticas ou estequiométricas para facilitar as reações químicas. As bases são qualquer produto químico básico, que pode ser inorgânico (por exemplo, bicarbonato de sódio, hidróxido de potássio) ou orgânico (por exemplo, trietilamina, piridina) na natureza. As bases são úteis em quantidades catalíticas ou estequiométricas para facilitar as reações químicas.

[0105] Agentes alquilantes são qualquer reagente que é capaz de efetuar a alquilação do grupo funcional em questão (por exemplo, átomo de oxigênio de um álcool, átomo de nitrogênio de um grupo amino). Agentes alquilantes são conhecidos na técnica, incluindo nas referências citadas neste relatório, e incluem haletos de alquila (por exemplo, iodeto de metila, brometo ou cloreto de benzila), sulfatos de alquila (por exemplo, sulfato de metila), ou outras combinações de grupo alquila-grupo de partida conhecidas na técnica. Grupos de partida são qualquer espécie estável que pode se desligar de uma molécula durante uma reação (por exemplo, reação de eliminação, reação de substituição) e são conhecidos na técnica, incluindo nas referências citadas neste relatório, e incluem haletos (por exemplo, I-, Cl-, Br-, F-), hidróxi, alcóxi (por exemplo, -OMe, -O-t-Bu), ânions de acilóxi (por exemplo, -OAc, -OC(O)CF₃), sulfonatos (por exemplo, mesila, tosila), acetamidas (por exemplo, -

NHC(O)Me), carbamatos (por exemplo, N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatos (por exemplo, -OP(O)(OEt)₂), água ou álcoois (condições próticas) e semelhantes.

[0106] Em certas modalidades, os substituintes em qualquer grupo (tais como, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, cicloalquila, heterocicloalquila) podem estar em qualquer átomo de tal grupo, em que qualquer grupo que pode ser substituído (tal como, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, cicloalquila, heterocicloalquila) pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes (que podem ser os mesmos ou diferentes), cada um substituindo um átomo de hidrogênio. Os exemplos de substituintes adequados incluem, mas não são limitados a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, aralquila, heteroaralquila, arila, heteroarila, halogênio, haloalquila, ciano, nitro, alcóxi, arilóxi, hidroxila, hidroxilalquila, oxo (isto é, carbonila), carboxila, formila, alquilcarbonila, alquilcarbonilalquila, alcoxcarbonila, alquilcarbonilóxi, ariloxicarbonila, heteroarilóxi, heteroariloxicarbonila, tio, mercapto, mercaptoalquila, arilsulfonila, amino, aminoalquila, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonila, alcoxcarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonila ou arila arilamino-substituído; arilalquilamino, aralquilaminocarbonila, amido, alquilaminossulfonila, arilaminossulfonila, dialquilaminossulfonila, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamila, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquila, sulfonilarila, mercaptoalcóxi, N-hidroxiamidinila, ou N'-arila, N"-hidroxiamidinila, tioalcóxi, cicloalcóxi, fluoralcóxi contendo 1 a 5 flúoros, carboxamido, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

[0107] Os compostos da invenção podem ser preparados por meios conhecidos na técnica de síntese orgânica. Os métodos para otimizar as condições de reação, se necessário minimizar os subprodutos de competição, são conhecidos na técnica. A otimização da reação e aumento da escala podem vantajosamente

utilizar equipamento de síntese paralela de alta velocidade e microrreatores controlados por computador (por exemplo, *Design And Optimization in Organic Synthesis, 2^a Edição*, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, K et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406; e referências no mesmo). Os esquemas e protocolos de reação adicionais podem ser determinados pelo técnico habilitado através do uso de software de banco de dados pesquisável na estrutura comercialmente disponível, por exemplo, SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society) e CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), ou através de pesquisa de palavras-chave apropriada usando um meio de pesquisa na internet, tal como Google® ou bancos de dados de palavras-chave, tais como o banco de dados de textos de Patentes U.S. e Trademark Office.

[0108] Como pode ser avaliado pelo técnico habilitado, os métodos de sintetizar os compostos das fórmulas neste relatório serão evidentes àqueles de habilidade comum na técnica, incluindo nos esquemas e exemplos neste relatório. Adicionalmente, as várias etapas sintéticas podem ser realizadas em uma sequência ou ordem alternada para fornecer os compostos desejados. Além disso, os solventes, temperaturas, durações de reação, etc. descritos neste relatório são apenas para propósitos de ilustração e uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá que a variação das condições de reação pode produzir os compostos desejados da presente invenção.

[0109] Os compostos neste relatório também podem conter ligações (por exemplo, ligações carbono-carbono) em que a rotação de ligação é restrita sobre tal ligação particular, por exemplo, restrição resultante da presença de um anel ou ligação dupla. Consequentemente, todos os isômeros *cis/trans* e *E/Z* são expressamente incluídos na presente invenção. Os compostos neste relatório também podem ser representados nas múltiplas formas tautoméricas, em tais exemplos, a invenção inclui expressamente todas as formas tautoméricas dos compostos descritos neste relatório,

ainda que apenas uma forma tautomérica única possa ser representada. Todas as tais formas isoméricas de tais compostos neste relatório são expressamente incluídas na presente invenção. Todas as formas de cristal e polimorfos dos compostos descritos neste relatório são expressamente incluídos na presente invenção. Também abrangidos são extratos e frações compreendendo os compostos da invenção. O termo isômeros é intencionado a incluir diastereoisômeros, enantiômeros, regioisômeros, isômeros estruturais, isômeros rotacionais, tautômeros e semelhantes. Para os compostos que contêm um ou mais centros estereogênicos, por exemplo, compostos quirais, os métodos da invenção podem ser realizados com um composto enantiomericamente enriquecido, um racemato, ou uma mistura de diastereômeros.

[0110] Os compostos enantiomericamente enriquecidos preferidos têm um excesso enantiomérico de 50 % ou mais, mais preferivelmente, o composto tem um excesso enantiomérico de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, ou 99 % ou mais. Em modalidades preferidas, apenas um enantiômero ou diastereômero de um composto quiral da invenção é administrado a células ou a um indivíduo.

Métodos de Tratamento

[0111] Em um aspecto, a invenção fornece um método para modular a atividade da metaloenzima de uma célula em um indivíduo, compreendendo contatar o indivíduo com um composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV), em uma quantidade e sob condições suficientes para modular a atividade da metaloenzima.

[0112] Em uma modalidade, a modulação é inibição.

[0113] Em um outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um transtorno ou doença mediada por metaloenzima, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV).

[0114] Em outros aspectos, a invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um transtorno ou doença mediada por metaloenzima, em que o indivíduo foi identificado por apresentar necessidade quanto a um tratamento para um transtorno ou doença mediada por metaloenzima, compreendendo administrar ao dito indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV), tal que o dito indivíduo é tratado para o dito transtorno.

[0115] Em certas modalidades, a invenção fornece um método para tratar um doença, transtorno ou sintoma do mesmo, em que o transtorno é câncer, doença cardiovascular, doença inflamatória ou doença infecciosa. Em outras modalidades, a doença, transtorno ou sintoma do mesmo é doença metabólica, doença oftalmológica, doença do sistema nervoso central (CNS), doença urológica, ou doença gastrointestinal. Em certas modalidades, a doença é câncer de próstata, câncer de mama, cânceres dependentes de andrógeno, cânceres dependentes de estrogênio, doença inflamatória intestinal, psoríase, infecção fúngica sistêmica, onicomicose, hiperplasia adrenal, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia padrão masculino, puberdade precoce, endometriose, mioma uterino, câncer uterino, fibroides uterinos, mastopatia, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, acne, hiperandrogenismo ovariano funcional, hiperandrogenismo com anovulação crônica, hiperandrogenemia, adrenarca precoce, excesso adrenal ou de andrógenos.

[0116] Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero, preferivelmente um primata ou ser humano.

[0117] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método conforme descrito acima, em que a quantidade eficaz do composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é conforme descrito acima.

[0118] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método conforme

descrito acima, em que o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracerebroventricular, oral ou topicalmente administrado.

[0119] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método conforme descrito neste relatório, em que o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) demonstra seletividade para uma faixa de atividade contra uma enzima alvo e uma faixa de atividade contra uma enzima fora do alvo (por exemplo, CYP17 IC₅₀<0,5 μM e IC₅₀>6,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀<1,0 μM e IC₅₀>6,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀<1,0 μM e IC₅₀>10,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀<0,5 μM e IC₅₀>1,0 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀<0,96 μM e IC₅₀>5,5 μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; CYP17 IC₅₀<XX μM e IC₅₀>YY μM para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, em que XX é um número menor do que YY). Em certos aspectos, por exemplo, XX é 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 50 vezes, 100 vezes, ou 1000 vezes menor do que YY.

[0120] Em outras modalidades, a invenção fornece um método conforme descrito acima, em que o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) é administrado sozinho ou em combinação com um ou mais produtos terapêuticos. Em uma outra modalidade, o agente terapêutico adicional é um agente anticâncer, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente anti-inflamatório, agente quimioterapêutico, um agente anti-angiogênese, agente citotóxico, um agente anti-proliferação, agente de doença metabólica, agente de doença oftalmológica, agente de doença do sistema nervoso central (CNS), agente de doença urológica, ou agente de doença gastrointestinal.

[0121] Conforme usado neste relatório, “um transtorno relacionado a CYP 17” é um estado fisiológico ou patológico que é dependente da atividade de CYP17. Os

exemplos não limitantes de transtornos relacionados a CYP17 incluem câncer de próstata, câncer de mama, hiperplasia adrenal, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia padrão masculino, puberdade precoce, endometriose, mioma uterino, câncer uterino, mastopatia, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, acne, hiperandrogenismo ovariano funcional, hiperandrogenismo com anovulação crônica, hiperandrogenemia, adrenarca precoce, excesso de adrenal e de andrógeno.

[0122] Um outro objetivo da presente invenção é o uso de um composto, conforme descrito neste relatório (por exemplo, de qualquer fórmula neste relatório), na preparação de um medicamento para o uso no tratamento de um transtorno ou doença mediada por metaloenzima. Um outro objetivo da presente invenção é o uso de um composto, conforme descrito neste relatório (por exemplo, de qualquer fórmula neste relatório) para o uso no tratamento de um transtorno ou doença mediada por metaloenzima. Um outro objetivo da presente invenção é o uso de um composto, conforme descrito neste relatório (por exemplo, de qualquer fórmula neste relatório), na preparação de uma composição agrícola para o uso no tratamento ou prevenção de um transtorno ou doença mediada por metaloenzima em ambientes agrícolas ou agrários.

Composições Farmacêuticas

[0123] Em um aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo o composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV) e um portador farmaceuticamente aceitável.

[0124] Em uma outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo ainda um agente terapêutico adicional. Em uma outra modalidade, o agente terapêutico adicional é um agente anticâncer, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente anti-inflamatório, agente quimioterapêutico, um agente anti-angiogênese, agente citotóxico, um agente anti-proliferação, agente de doença metabólica, agente de doença oftalmológica, agente

de doença do sistema nervoso central (CNS), agente de doença urológica, ou agente de doença gastrointestinal.

[0125] Em um aspecto, a invenção fornece um kit compreendendo uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas neste relatório (por exemplo, fórmula I, II, III ou IV), em forma de dosagem unitária, juntamente com instruções para administrar o composto a um indivíduo que sofre de ou é suscetível a uma doença ou transtorno mediado por metaloenzima, incluindo câncer, sólido tumor, doença cardiovascular, doença inflamatória, doença infecciosa. Em outras modalidades, a doença, transtorno ou sintoma do mesmo é doença metabólica, doença oftalmológica, doença do sistema nervoso central (CNS), doença urológica, ou doença gastrointestinal.

[0126] O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” ou “portador farmaceuticamente aceitável” inclui sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos neste relatório. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de base podem ser obtidos através do contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte adequado. Os exemplos de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sal de sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico ou magnésio, ou um sal similar. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição de ácido podem ser obtidos através do contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, pura ou em um solvente inerte adequado. Os exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídricos, bromídricos, nítricos, carbônicos, mono-hidrogenocarbônicos, fosfóricos, mono-hidrogenofosfóricos, di-hidrogenofosfóricos,

sulfúricos, mono-hidrogenossulfúricos, iodídicos ou fosforosos e semelhantes, assim como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos, tais como acéticos, propiônicos, isobutíricos, maleicos, malônicos, benzoicos, succínicos, subélicos, fumáricos, lácticos, mandélicos, ftálicos, benzenossulfônicos, p-tolilsulfônicos, cítricos, tartáricos, metanossulfônicos e semelhantes. Também incluídos são os sais de aminoácidos, tais como arginato e semelhantes, e sais de ácidos orgânicos, tais como ácidos glucurônicos ou galactunônicos e semelhantes (veja, por exemplo, Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Science 66: 1 - 19 (1977)). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou ácido. Outros portadores farmaceuticamente aceitáveis conhecidos àqueles de habilidade na técnica são adequados para a presente invenção.

[0127] As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas através do contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto precursor na forma convencional. A forma precursora do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas, de outro modo, os sais são equivalentes à forma precursora do composto para os propósitos da presente invenção.

[0128] Além de formas de sal, a presente invenção fornece compostos que estão em uma forma de pró-fármaco. Os pró-fármacos dos compostos descritos neste relatório são aqueles compostos que facilmente sofrem mudanças químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Adicionalmente, os pró-fármacos podem ser convertidos nos compostos da presente invenção através de métodos químicos ou bioquímicos em um meio *ex vivo*. Por exemplo, os pró-fármacos podem ser lentamente convertidos nos compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

[0129] Certos compostos da presente invenção podem estar nas formas não solvatadas, assim como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e são abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem estar nas múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos considerados pela presente invenção e estão no escopo da presente invenção.

[0130] A invenção também fornece uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto descrito neste relatório e um portador farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o composto é administrado ao indivíduo usando uma formulação farmaceuticamente aceitável, por exemplo, uma formulação farmaceuticamente aceitável que fornece liberação sustentada do composto a um indivíduo durante pelo menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, uma semana, duas semanas, três semanas ou quatro semanas depois que a formulação farmaceuticamente aceitável foi administrada ao indivíduo.

[0131] Os níveis de dosagem reais e curso de tempo de administração dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados para obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composição, e modo de administração, sem que sejam tóxicos (ou tóxicos inaceitáveis) ao paciente.

[0132] Em uso, pelo menos um composto, de acordo com a presente invenção, é administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo em um portador farmacêutico através de injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intracerebroventricular ou através da administração oral ou aplicação tópica. De acordo com a presente invenção, um composto da invenção pode ser administrado sozinho ou em combinação com um segundo produto terapêutico diferente. “Em combinação com” significa em conjunto,

substancial e simultaneamente ou sequencialmente. Em uma modalidade, um composto da invenção é intensamente administrado. O composto da invenção, portanto, pode ser administrado durante um curso de tratamento curto, tal como durante cerca de 1 dia a cerca de 1 semana. Em uma outra modalidade, o composto da invenção pode ser administrado durante um período de tempo maior para melhorar os transtornos crônicos, tais como, por exemplo, durante cerca de uma semana a vários meses, dependendo da condição que será tratada.

[0133] A “quantidade farmaceuticamente eficaz”, conforme usado neste relatório, significa uma quantidade de um composto da invenção alta o suficiente para modificar significante e positivamente a condição que será tratada, porém baixa o suficiente para evitar efeitos colaterais sérios (em uma razão benefício/risco razoável), no escopo da avaliação médica. Uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da invenção variará com a meta particular a ser obtida, a idade e condição física do paciente que será tratado, a severidade da doença em questão, a duração do tratamento, a natureza da terapia concorrente e o composto específico utilizado. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção administrada a uma criança ou a um recém-nascido será proporcionalmente reduzida, de acordo com a avaliação médica. A quantidade eficaz de um composto da invenção será, assim, a quantidade mínima que fornecerá o efeito desejado.

[0134] Uma vantagem prática decidida da presente invenção é que o composto pode ser administrado em uma maneira conveniente, tal como por vias de injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea, oral ou intracerebroventricular ou por aplicação tópica, tal como em cremes ou géis. Dependendo da via de administração, os ingredientes ativos que compreendem um composto da invenção podem ser necessários para serem revestidos em um material para proteger o composto da ação de enzimas, ácidos e outras condições naturais que podem inativar o composto. De modo a administrar um composto da invenção, exceto por administração parenteral,

o composto pode ser revestido por, ou administrado com, um material para prevenir inativação.

[0135] O composto pode ser parenteral ou intraperitonealmente administrado. As dispersões também podem ser preparadas, por exemplo, em glicerol, polietilenoglicóis líquidos e misturas dos mesmos, e em óleos.

[0136] Alguns exemplos de substâncias que podem servir como portadores farmacêuticos são açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e acetatos de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; ácidos esteáricos; estearato de magnésio; sulfato de cálcio; óleos vegetais, tais como óleos de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de *theobroma*; polióis, tais como propilenoglicol, glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ágar; ácidos algínicos; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; e solução tampão fosfato; leite em pó desnatado; assim como outras substâncias não tóxicas compatíveis usadas em formulações farmacêuticas, tais como Vitamina C, estrogênio e echinacea. Os agentes umectantes e lubrificantes, tais como lauril sulfato de sódio, assim como agentes corantes, agentes flavorizantes, lubrificantes, excipientes, agentes de tabletagem, estabilizadores, antioxidantes e preservantes, também podem estar presentes. Agentes solubilizantes, incluindo, por exemplo, cremáforos e betaciclodextrinas também podem ser usados nas composições farmacêuticas neste relatório.

[0137] As composições farmacêuticas compreendendo os compostos ativos da matéria objeto presentemente divulgada (ou pró-fármacos dos mesmos) podem ser preparadas por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, drageamento levigação, emulsificação, encapsulamento, captura ou liofilização convencionais. As composições podem ser formuladas na maneira convencional

usando um ou mais portadores, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis que facilitam o processamento dos compostos ativos nas preparações que podem ser farmaceuticamente usadas.

[0138] As composições farmacêuticas da matéria objeto presentemente divulgada podem tomar uma forma adequada para praticamente qualquer modo de administração, incluindo, por exemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistêmica, nasal, injeção, transdérmica, retal, vaginal e semelhantes, ou uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação.

[0139] Para a administração tópica, o(s) composto(s) ou pró-fármaco(s) ativo(s) pode(m) ser formulado(s) como soluções, géis, ungamentos, cremes, suspensões e semelhantes.

[0140] As formulações sistêmicas incluem aquelas designadas para a administração por injeção, por exemplo, subcutânea, intravenosa, intramuscular, injeção intratecal ou intraperitoneal, assim como aquelas designadas para a administração transdérmica, transmucosa, oral ou pulmonar.

[0141] As preparações injetáveis úteis incluem suspensões estéreis, soluções ou emulsões do(s) composto(s) ativo(s) em veículos aquosos ou oleosos. As composições também podem conter agentes de formulação, tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. As formulações para a injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária (por exemplo, em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses) e podem conter preservantes adicionados.

[0142] Alternativamente, a formulação injetável pode ser fornecida na forma de pó para a reconstituição com um veículo adequado, incluindo, porém não limitada à água estéril livre de pirogênio, tampão, solução de dextrose, e semelhantes, antes de uso. Para este fim, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser seco(s) por qualquer técnica conhecida no ramo, tal como liofilização, e reconstituído(s) antes do uso.

[0143] Para a administração transmucosa, os penetrantes apropriados à

barreira que será permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são conhecidos na técnica.

[0144] Para a administração oral, as composições farmacêuticas pode tomar a forma de, por exemplo, pastilhas expectorantes, tabletes ou cápsulas preparadas por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil metilcelulose); enchedores (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou amido glicolato de sódio); ou agentes umectantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Os tabletes podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, com açúcares ou revestimentos entéricos.

[0145] As preparações líquidas para a administração oral podem tomar a forma, por exemplo, de elixires, soluções, xaropes ou suspensões, ou elas podem ser apresentadas como um produto seco para a constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes de suspensão (por exemplo, sorbitol xarope, derivados de celulose ou gorduras hidrogenadas comestíveis); agentes emulsificadores (por exemplo, lecitina ou acácia); veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fracionados); e preservantes (por exemplo, p-hidroxibenzoatos de metila ou propila ou ácido sórbico). As preparações também podem conter sais de tampão, preservantes, flavorizantes, agentes corantes e adoçantes, conforme apropriado.

[0146] As preparações para a administração oral podem ser adequadamente formuladas para fornecer liberação controlada do composto ou pró-fármaco ativo, como é bem conhecido.

[0147] Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes ou pastilhas expectorantes formulados em uma maneira convencional.

[0148] Para as vias retais e vaginais de administração, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser formulado(s) como soluções (para enemas de retenção), supositórios, ou ungamentos contendo bases de supositório convencionais, tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

[0149] Para a administração nasal ou administração por inalação ou insuflação, o(s) composto(s) ou pró-fármaco(s) ativo(s) pode(m) ser convenientemente liberados na forma de uma pulverização por aerossol a partir de pacotes pressurizados ou um nebulizador com o uso de um gás propelente adequado, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, fluorcarbonos, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para liberar uma quantidade medida. As cápsulas e cartuchos para o uso em um inalador ou insuflador (por exemplo cápsulas e cartuchos compreendidos de gelatina) podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido.

[0150] Um exemplo específico de uma formulação em suspensão aquosa adequada para a administração nasal usando dispositivos de pulverização nasal comercialmente disponíveis inclui os ingredientes seguintes: composto ou pró-fármaco ativo (0,5 a 20 mg/ml); cloreto de benzalcônio (0,1 a 0,2 mg/mL); polissorbato 80 (TWEEN®80; 0,5 a 5 mg/ml); carboximetilcelulose sódica ou celulose microcristalina (1 a 15 mg/ml); feniletanol (1 a 4 mg/ml); e dextrose (20 a 50 mg/ml). O pH da suspensão final pode ser ajustado para variar de cerca de pH 5 a pH 7, com um pH de cerca de pH 5,5 sendo típico.

[0151] Para a administração ocular, o(s) composto(s) ou pró-fármaco(s) ativo(s) pode(m) ser formulados como uma solução, emulsão, suspensão e

semelhantes, adequados para a administração ao olho. Uma variedade de veículos adequados para administrar os compostos ao olho é conhecida na técnica. Os exemplos não limitantes específicos são descritos na Patente U.S. Nº 6.261.547; Patente U.S. Nº 6.197.934; Patente U.S. Nº 6.056.950; Patente U.S. Nº 5.800.807; Patente U.S. Nº 5.776.445; Patente U.S. Nº 5.698.219; Patente U.S. Nº 5.521.222; Patente U.S. Nº 5.403.841; Patente U.S. Nº 5.077.033; Patente U.S. Nº 4.882.150; e Patente U.S. Nº 4.738.851, cada uma das quais é integralmente incorporada neste relatório como referência.

[0152] Para a liberação prolongada, o(s) composto(s) ou pró-fármaco(s) ativo(s) pode(m) ser formulado(s) como uma preparação de depósito para a administração por implante ou injeção intramuscular. O ingrediente ativo pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel. Alternativamente, os sistemas de liberação transdérmica fabricados como um disco ou emplastro adesivo que libera lentamente o(s) composto(s) ativo(s) para a absorção percutânea podem ser usados. Para este fim, os realçadores de permeação podem ser usados para facilitar a penetração transdérmica do(s) composto(s) ativo(s). Os emplastros transdérmicos adequados são descritos, por exemplo, na Patente U.S. Nº 5.407.713; Patente U.S. Nº 5.352.456; Patente U.S. Nº 5.332.213; Patente U.S. Nº 5.336.168; Patente U.S. Nº 5.290.561; Patente U.S. Nº 5.254.346; Patente U.S. Nº 5.164.189; Patente U.S. Nº 5.163.899; Patente U.S. Nº 5.088.977; Patente U.S. Nº 5.087.240; Patente U.S. Nº 5.008.110; e Patente U.S. Nº 4.921.475, cada uma das quais é integralmente incorporada neste relatório como referência.

[0153] Alternativamente, outros sistemas de liberação farmacêutica podem ser utilizados. Os lipossomas e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação que podem ser usados para liberar composto(s) ou pró-fármaco(s)

ativo(s). Certos solventes orgânicos, tais como dimetilsulfóxido (DMSO) também podem ser utilizados.

[0154] As composições farmacêuticas, se desejado, podem ser apresentadas em um pacote ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitárias contendo o(s) composto(s) ativo(s). O pacote, por exemplo, pode compreender folha metálica ou plástica, tal como uma cartela. O pacote ou dispositivo dispensador pode estar acompanhado de instruções para a administração.

[0155] O(s) composto(s) ou pró-fármaco(s) ativo(s) da matéria objeto presentemente divulgada, ou composições do(s) mesmo(s), em geral, será(ão) usado(s) em uma quantidade eficaz para obter o resultado intencionado, por exemplo, em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a doença particular que será tratada. O(s) composto(s) pode(m) ser terapeuticamente administrado(s) para obter benefício terapêutico ou profilaticamente para obter benefício profilático. O benefício terapêutico significa erradicação ou melhora do transtorno em questão que será tratado e/ou erradicação ou melhora de um ou mais entre os sintomas associados com o transtorno em questão, tal que o paciente relata uma melhora na sensação ou condição, não obstante que o paciente pode ser ainda afigido com o transtorno em questão. Por exemplo, a administração de um composto a um paciente que sofre de uma alergia fornece benefício terapêutico não somente quando a resposta alérgica em questão é erradicada ou melhorada, porém também quando o paciente relata uma diminuição na severidade ou na duração dos sintomas associados com a alergia após a exposição ao alérgeno. Como um outro exemplo, o benefício terapêutico no contexto de asma inclui uma melhora na respiração após o início de um ataque asmático, ou uma redução na frequência ou na severidade de episódios asmáticos. O benefício terapêutico também inclui parar ou reduzir a progressão da doença, não obstante se a melhora for realizada.

[0156] Para a administração profilática, o composto pode ser administrado a

um paciente em risco de desenvolver uma das doenças previamente descritas. Um paciente em risco de desenvolver uma doença pode ser um paciente que apresenta características que colocam o paciente em um grupo designado de pacientes em risco, conforme definido por um profissional ou grupo médico apropriado. Um paciente em risco também pode ser um paciente que está comumente ou rotineiramente em um ajuste onde o desenvolvimento da doença em questão que pode ser tratado através da administração de um inibidor de metaloenzima, de acordo com a invenção pode ocorrer. Em outras palavras, o paciente em risco é aquele que está comumente ou rotineiramente exposto à doença ou condições causadoras da doença ou pode ser intensamente exposto durante um tempo limitado. Alternativamente, a administração profilática pode ser aplicada para evitar o início de sintomas em um paciente diagnosticado com o transtorno em questão.

[0157] A quantidade de composto administrado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo, por exemplo, a indicação particular que será tratada, o modo de administração, se o benefício desejado é profilático ou terapêutico, a severidade da indicação que será tratada e a idade e peso do paciente, a biodisponibilidade do composto ativo particular, e semelhantes. A determinação de uma dosagem eficaz pode ser indicada por aqueles habilitados na técnica.

[0158] As dosagens eficazes podem ser inicialmente avaliadas a partir de ensaios *in vitro*. Por exemplo, uma dosagem inicial para o uso em animais pode ser formulada para obter uma concentração no sangue e soro circulante do composto ativo que está em ou acima de uma IC₅₀ do composto particular, conforme medido em um ensaio *in vitro*, tal como a CHMC ou BMMC *in vitro* e outros ensaios *in vitro* descritos na seção Exemplos. O cálculo das dosagens para obter tais concentrações no sangue ou soro circulantes levando em conta a biodisponibilidade do composto particular está de acordo com as capacidades dos técnicos habilitados. Para orientação, veja Fingl & Woodbury, "General Principles", In: *The Pharmaceutical Basis*

of Therapeutics de Goodman and Gilman, Capítulo 1, páginas 1 a 46, última edição, Paganon Press, e as referências citadas no mesmo, que são incorporadas neste relatório como referência.

[0159] As dosagens iniciais também podem ser avaliadas a partir de dados *in vivo*, tais como modelos animais. Os modelos animais úteis para testar a eficácia de compostos para tratar ou prevenir as várias doenças descritas acima são bem conhecidos na técnica.

[0160] Tipicamente, as quantidades de dosagem estarão na faixa de cerca de 0,0001 ou 0,001 ou 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia, porém podem ser mais altas ou mais baixas, dependendo, entre outros fatores, da atividade do composto, sua biodisponibilidade, o modo de administração, e vários fatores debatidos acima. A quantidade e intervalo de dosagem podem ser individualmente ajustados para fornecer níveis plasmáticos do(s) composto(s) que são suficientes para manter o efeito terapêutico ou profilático. Em casos de administração local ou absorção seletiva, tal como administração tópica local, a concentração local eficaz de composto(s) ativo(s) não pode estar relacionada à concentração plasmática. Os técnicos habilitados serão capazes de otimizar as dosagens locais eficazes sem experimentação indevida.

[0161] O(s) composto(s) podem ser administrados uma vez por dia, poucas ou várias vezes por dia, ou ainda múltiplas vezes por dia, dependendo, entre outras coisas, da indicação que será tratada e da avaliação do médico.

[0162] Preferivelmente, o(s) composto(s) fornecerá(ão) benefício terapêutico ou profilático sem causar toxicidade substancial. A toxicidade do(s) composto(s) pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão. A razão de dose entre o efeito tóxico e terapêutico (ou profilático) é o índice terapêutico. O(s) compostos(s) que exibe(m) índices terapêuticos altos são preferidos.

[0163] A citação de uma listagem de grupos químicos em qualquer definição de uma variável neste relatório inclui definições de tal variável como qualquer grupo

único ou combinação de grupos listados. A citação de uma modalidade para uma variável neste relatório inclui tal modalidade como qualquer modalidade única ou em combinação com quaisquer outras modalidades ou partes da mesma. A citação de uma modalidade neste relatório inclui tal modalidade como qualquer modalidade única ou em combinação com quaisquer outras modalidades ou partes da mesma.

Aplicações Agrícolas

[0164] Os compostos e composições neste relatório podem ser usados em métodos para modular a atividade da metaloenzima em um microrganismo em uma planta compreendendo contatar um composto neste relatório com a planta (por exemplo, semente, muda, grama, erva daninha, grão). Os compostos e composições neste relatório podem ser usados para tratar uma planta, campo ou outra área agrícola (por exemplo, como herbicidas, pesticidas, reguladores de crescimento, etc.) administrando o composto ou composição (por exemplo, contato, aplicação, pulverização, atomização, empoamento, etc.) à planta objeto, campo ou outra área agrícola. A administração pode ser pré- ou pós-emergência. A administração pode ser como um regime de tratamento ou preventivo.

[0165] Um aspecto é um método para tratar ou prevenir uma doença ou transtorno fúngico em ou sobre uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer um da fórmula neste relatório com a planta. Um outro aspecto é um método para tratar ou prevenir o crescimento de fungos em ou sobre uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer um da fórmula neste relatório com a planta. Um outro aspecto é um método para inibir micro-organismos em ou sobre uma planta compreendendo contatar um composto de qualquer um da fórmula neste relatório com a planta.

[0166] As composições compreendendo compostos neste relatório podem ser utilizadas, por exemplo, na forma de soluções aquosas diretamente pulverizáveis, pós, suspensões, também aquosas altamente concentradas, oleosas ou outras

suspensões ou dispersões, emulsões, dispersões em óleo, pastas, pós, materiais para pulverização ou grânulos, por meio de pulverização, atomização, empoamento ou vazamento.

[0167] As composições neste relatório incluem um composto de qualquer uma entre as fórmulas neste relatório e um portador agrícola aceitável. A composição pode compreender ainda um ou mais agentes agrícolas adicionais. O agente agrícola adicional pode ser qualquer agente útil em aplicações agrícolas, por exemplo, um fungicida (por exemplo, classe de azol ou classe de estrobilurina), um pesticida, um agente de crescimento, e semelhantes. Os fungicidas incluem, por exemplo, epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanila, cicproconazol, protioconazol e propiconazol; ou trifloxistrobina, piraclostrobina, orisastrobina, fluoxastrobina, ou azoxistrobina.

[0168] As formas aquosas de uso podem ser preparadas a partir de concentrados de emulsão, suspensões, pastas, pós umedecíveis ou grânulos dispersáveis em água adicionando água. Para preparar emulsões, pastas ou dispersões em óleo, as substâncias, como tais ou dissolvidas em um óleo ou solvente, podem ser homogeneizadas em água por meio de agente umectante, aderente, dispersante ou emulsificador. Entretanto, também é possível preparar concentrados compostos de substância ativa, agente umectante, aderente, dispersante ou emulsificador e, se apropriado, solvente ou óleo, e estes concentrados são adequados para a diluição com água.

[0169] Os grânulos, por exemplo, grânulos revestidos, grânulos impregnados e grânulos homogêneos, podem ser preparados através da ligação dos ingredientes ativos (por exemplo, compostos neste relatório) aos portadores sólidos. Os portadores sólidos são mineral terroso, tal como sílicas, géis de sílica, silicatos, talco, caulim, calcário, cal, giz, argila friável, loesse, argila, dolomita, diatomáceo terroso, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, material sintético moído, fertilizantes,

tais como sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, ureias e produtos de origem vegetal, tais como farinha de cereal, farinha da casca de árvore, farinha de madeira e farinha de casca de noz, pós de celulose ou outros portadores sólidos.

[0170] Os compostos neste relatório podem ser formulados como tabletes, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsões, pastas fluidas, óleos, grânulos ou pós finos habituais, que são adequados para a administração a plantas, campos ou outras áreas agrícolas. Em modalidades preferidas, a preparação inclui entre 1 e 95 % (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %) do composto neste relatório em um portador ou diluente. As composições descritas neste relatório incluem os compostos da fórmula descritos neste relatório, assim como agentes agrícolas adicionais, se presentes, em quantidades eficazes para controlar (por exemplo, modular, inibir) uma doença ou transtorno agrícola mediada por metaloenzima.

[0171] Em um método, um composto neste relatório é fornecido em uma formulação encapsulada (líquido ou pó). Os materiais específicos adequados para o uso em materiais de cápsula incluem, mas não são limitados a, particulados ou substratos porosos, tais como sílica, perlita, talco, argila, pirofilita, diatomáceo terroso, gelatina e géis, polímeros (por exemplo, poliureia, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas ou celulose. Estes incluem, por exemplo, fibras ocos, tubos ou tubulação ocos que liberam um composto especificado neste relatório através das paredes, tubulação capilar que libera o composto fora de uma abertura na tubulação, blocos poliméricos de formas diferentes, por exemplo, tiras, blocos, tabletes, discos, que liberam o composto fora da matriz polimérica, sistemas de membrana que mantêm o composto dentro de um recipiente impermeável e liberam o mesmo através de uma membrana permeável medida, e combinações dos precedentes. Os exemplos de tais composições de dispensa são laminados poliméricos, cloreto de polivinila pelotas e microcapilares.

[0172] Os processos de encapsulamento são tipicamente classificados como químicos ou mecânicos. Os exemplos de processos químicos para o encapsulamento incluem, mas não são limitados a, coacervação do complexo, incompatibilidade entre polímeros, polimerização interfacial em meio líquido, polimerização *in situ*, secagem no estado líquido, gelação térmica e iônica em meio líquido, dessolvatação em meio líquido, processos químicos com base em amido, captura em ciclodextrinas e formação de lipossomas. Exemplos de processos mecânicos para o encapsulamento incluem, mas não são limitados a, secagem por pulverização, refrigeração por pulverização, leito fluidizado, deposição eletrostática, extrusão centrífuga, disco de rotação ou separação por suspensão rotacional, encapsulamento por jato anular, polimerização em interface líquido-gás ou sólido-gás, evaporação de solvente, extrusão por pressão ou pulverização em banho de extração por solvente.

[0173] As microcápsulas também são adequadas para a liberação a longo prazo do composto ativo neste relatório. As microcápsulas são partículas pequenas que contêm um material de núcleo ou ingrediente ativo envolvido por um revestimento ou invólucro. O tamanho da microcápsula tipicamente varia de 1 a 1000 mícrons com cápsulas menores do que 1 mícron classificadas como nanocápsulas e cápsulas maiores do que 1000 mícrons como macrocápsulas. A carga útil do núcleo usualmente varia de 0,1 a 98 por cento em peso. As microcápsulas podem ter uma variedade de estruturas (núcleo contínuo/invólucro, multinuclear ou monolítico) e têm formas irregulares ou geométricas.

[0174] Em um outro método, o composto neste relatório é fornecido em um sistema de liberação com base em óleo. Os substratos de liberação de óleo incluem óleos vegetais e/ou minerais. Em uma modalidade, o substrato também contém um agente ativo de superfície que torna a composição facilmente dispersível em água; tais agentes incluem agentes umectantes, agentes emulsificadores, agentes dispersantes e semelhantes.

[0175] Os compostos da invenção também podem ser fornecidos como emulsões. As formulações de emulsão podem ser encontradas como água em óleo (a/o) ou óleo em água (o/a). O tamanho da gotícula pode variar a partir da escala nanométrica (dispersão coloidal) em várias centenas de micrões. Uma variedade de tensoativos e espessantes é usualmente incorporada na formulação para modificar o tamanho das gotículas, estabilizar a emulsão e modificar a liberação.

[0176] Alternativamente, os compostos da invenção também podem ser formulados em um tablete sólido e compreendem (e, preferivelmente, consistem essencialmente de) um óleo, um material de proteína/carboidrato (preferivelmente, com base vegetal), um adoçante e um ingrediente ativo útil na prevenção ou no tratamento de uma doença ou transtorno agrícola mediada por metaloenzima. Em uma modalidade, a invenção fornece um tablete sólido e compreende (e, preferivelmente, consistem essencialmente de) um óleo, um material de proteína/carboidrato (preferivelmente, com base vegetal), um adoçante e um ingrediente ativo (por exemplo, composto neste relatório ou combinações ou derivados do mesmo) útil na prevenção ou no tratamento de uma doença ou transtorno agrícola mediada por metaloenzima. Os tabletes tipicamente contêm cerca de 4 a 40 % (por exemplo, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %) em peso de um óleo (por exemplo, óleo vegetal, tal como óleos de milho, girassol, amendoim, oliva, semente de uva, tungue, nabo, soja, caroço de algodão, noz, palma, mamona, amêndoas da terra, avelã, abacate, gergelim, *Croton tiglium*, cacau, semente de linho, colza e canola e seus derivados hidrogenados; óleos de derivados de petróleo (por exemplo, parafinas e vaselina), e outros hidrocarbonetos imiscíveis em água (por exemplo, parafinas). Os tabletes ainda contêm de cerca de 5 a 40 % (por exemplo, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %) em peso de um material de proteína/carboidrato com base em vegetais. O material contém uma porção de carboidrato (por exemplo, derivado de grãos de cereais, tais como trigo, centeio, cevada, aveia, milho, arroz, painço, sorgo, alpiste, fagópiro,

alfalfa, mielga, farinha de milho, farinha de soja, farinha de grão, farelo de trigo, farinha de glúten de milho, farinha de alga, levedura seca, feijão, arroz) e uma porção de proteína.

[0177] Opcionalmente, vários excipientes e aglutinantes podem ser usados, de modo a auxiliar na liberação do ingrediente ativo ou fornecer a estrutura apropriada ao tablete. Os excipientes e aglutinantes preferidos incluem lactose anidra, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, carboximetilcelulose sódica, etil celulose, hidroxipropil metil celulose e misturas dos mesmos.

[0178] A invenção fornece kits para o tratamento ou prevenção de doenças ou transtornos agrícolas ou planta. Em uma modalidade, o kit inclui uma composição contendo uma quantidade eficaz de um composto neste relatório em uma forma adequada para a liberação a uma planta local. Em algumas modalidades, o kit compreende um recipiente que contém um composto da fórmula (I); tais recipientes podem ser caixas, ampolas, garrafas, frascos, tubos, bolsas, cartelas ou outras formas de recipiente adequadas conhecidas na técnica. Tais recipientes podem ser fabricados de plástico, vidro, papel laminado, folha metálica ou outros materiais adequados para conter os compostos.

[0179] Se desejado, o(s) composto(s) da invenção é(são) fornecido(s) juntamente com as instruções para administrar o(s) mesmo(s) a uma planta, campo ou outra área agrícola. As instruções geralmente incluirão informação sobre o uso da composição para o tratamento ou prevenção de uma doença ou transtorno agrícola mediada por metaloenzima. Em outras modalidades, as instruções incluem pelo menos um entre os seguintes: descrição do composto; programa de dosagem e administração para o tratamento ou prevenção de uma doença ou transtorno agrícola mediada por metaloenzima; precauções; avisos; descrição de estudos de pesquisa; e/ou referências. As instruções podem ser diretamente impressas no recipiente

(quando presente), ou como uma marcação aplicada no recipiente, ou como uma folha separada, panfleto, cartão, ou folheto fornecido no ou com o recipiente.

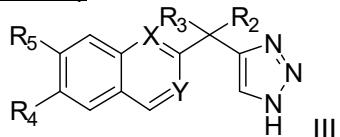
Exemplos

[0180] A presente invenção será agora demonstrada usando exemplos específicos que não devem ser interpretados como limitante.

Procedimentos Experimentais Gerais

[0181] As definições de variáveis nas estruturas nos esquemas neste relatório são proporcionais com aquelas das posições correspondentes nas fórmulas representadas neste relatório.

Síntese de 4-(1,2,3-Triazóis)



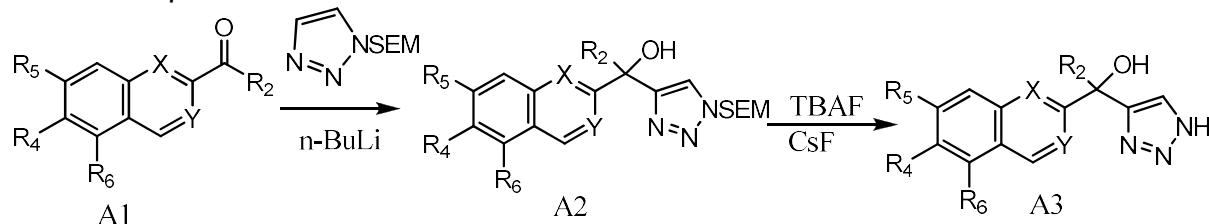
[0182] Sínteses de alvos de 1,2,3-triazol 4-substituído (III) podem ser realizadas usando the exemplo síntese que é mostrada abaixo (por exemplo, Esquema A, Esquema 1). Uma faixa ampla de naftalenos de R4 e R5-substituídos pode ser preparada partindo de materiais de partida de halo- e alcóxi-naftaleno funcionalizados (por exemplo, A). O A pode ser preparado através da acilação de Friedel-Crafts de 2,3-dimetóxi-naftaleno com cloreto de isobutirila/tricloreto de alumínio. A adição de 1-N-(2-(trimetilsililetoximetil-1,2,3-triazol litiado à cetona A permite um álcool terciário intermediário que pode ser desprotegido com uma fonte de fluoreto (por exemplo, fluoreto de césio) para fornecer 1. Para os compostos III, em que R4 ou R5 são arila ou heteroarila, estes grupos podem ser adicionados a Intermediários de Br-naftaleno (R4 ou R5 = Br) por intermédio de metodologia de ligação Suzuki [aril-B(OH)2 ou heteroaril-B(OH)2, catálise de acetato de paládio (II)].

[0183] Nas modalidades, a invenção fornece para os compostos intermediários das fórmulas representadas neste relatório e métodos de conversão de tais compostos em compostos das fórmulas neste relatório (por exemplo, no Esquema

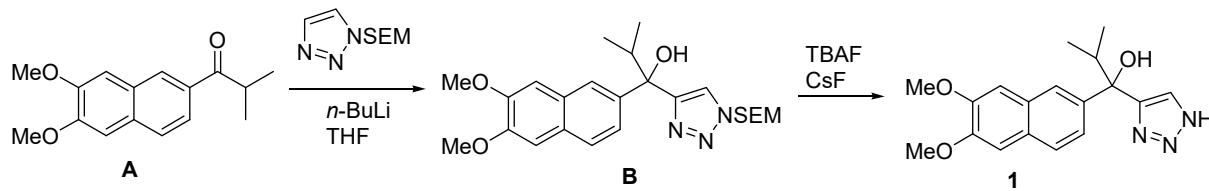
A, A1 em A2; A2 em A3; A1 em A3) compreendendo reagir um composto neste relatório com um ou mais reagentes em uma ou mais transformações químicas (incluindo aquelas fornecidas neste relatório), para desse modo, fornecer o composto de qualquer uma das fórmulas neste relatório ou um composto intermediário do mesmo.

[0184] Os métodos sintéticos descritos neste relatório também podem adicionalmente incluir as etapas, antes ou depois de qualquer uma das etapas descritas em qualquer esquema, para adicionar ou remover os grupos de proteção adequados de modo a permitir basicamente a síntese do composto das fórmulas descritas neste relatório. Os métodos apresentados neste relatório consideram a conversão dos compostos de uma fórmula em compostos de uma outra fórmula (por exemplo, no Esquema A, A1 em A2; A2 em A3; A1 em A3). O processo de conversão se refere a uma ou mais transformações químicas, que podem ser realizadas *in situ*, ou com o isolamento de compostos intermediários. As transformações podem incluir a reação dos compostos de partida ou intermediários com reagentes adicionais usando técnicas e protocolos conhecidos na técnica, incluindo aqueles nas referências citadas neste relatório. Os intermediários podem ser usados com ou sem purificação (por exemplo, filtração, destilação, sublimação, cristalização, trituração, extração em fase sólida e cromatografia).

Esquema A



Esquema 1



EXEMPLO 1

1-(6,7-Dimetoxinaftalen-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (1)

[0185] A uma solução agitada de *N*-2-(trimetilsilil)etoximetil-1,2,3-triazol (0,25 g, 1,2 mmol) em THF seco (7 mL) foi adicionado *n*-BuLi (0,86 mL, 1,38 mmol, solução 1,6M) a -78 °C. Depois de ser agitado durante 1 h a -78 °C, o composto A (0,421 g, 1,63 mmol) em THF (7 mL) foi adicionado a -78 °C, e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 16 h. A mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer B (0,25 g) como um xarope. O material bruto foi absorvido para a etapa seguinte sem purificação adicional.

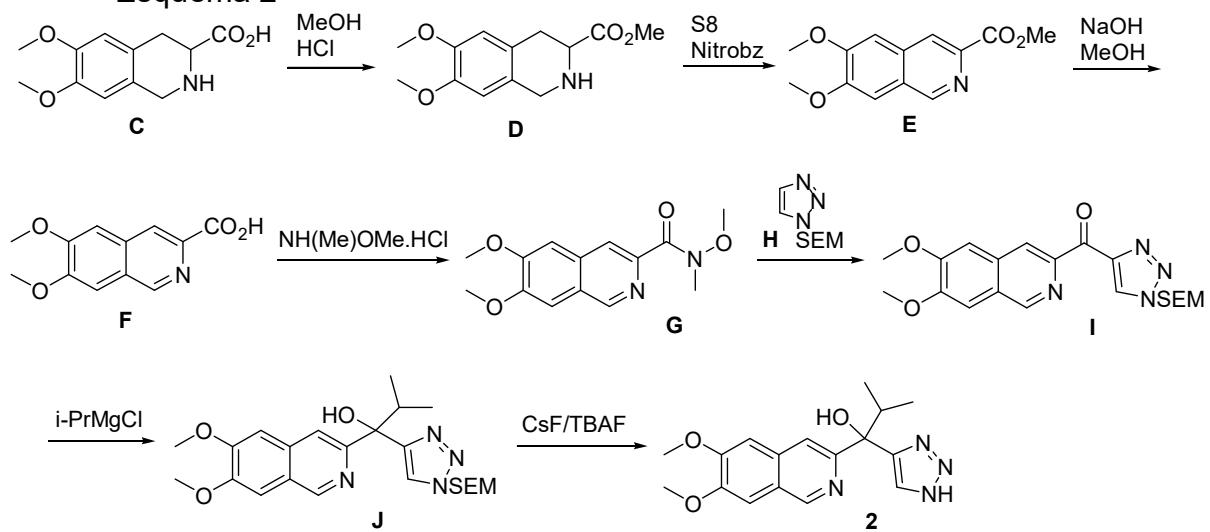
***Preparação de N*-2-(trimetilsilil)etoximetil-1,2,3-triazol**

[0186] A uma solução agitada de 1,2,3-triazol (2,0 g, 28,9 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (1,065 g, 43,1 mmols), às porções, a 0 °C sob atmosfera inerte. Depois de ser agitado durante 45 min a 0 °C, 2-(trimetilsilil)etoximetil-Cl (SEM-Cl; 7,6 mL, 43,1 mmols) foi adicionado à mistura de reação. Depois de conclusão da adição, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A mistura de reação foi interrompida com água e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10 % de EtOAc/hexano para fornecer *N*-2-(trimetilsilil)etoximetil-1,2,3-triazol (3,5 g, 17,5 mmols, 61 %) como um líquido. Massa: m/z 200 [M⁺ + 1].

[0187] A uma solução agitada de B (0,15 g, 0,32 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado TBAF (1,5 mL, 1 M em THF) e a mistura de reação foi aquecida em refluxo temperatura durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo; o resíduo obtido foi particionado entre água e DCM. A fase orgânica foi separada e camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 25 mL); as fases orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , malha 100 - 200) para fornecer 1 (25 mg, 0,07 mmol, 25 %) como um sólido branco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,4 (br s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,98 (s, 6 H), 2,81 (m, 1 H), 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 0,83 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H). HPLC: 98,6 %. MS (ESI): m/z 326 398 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

Esquema 2



EXEMPLO 2

1-(6,7-Dimetóxi-isoquinolin-3-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (2)

[0188] Uma solução de C (1,0 g, 4,2 mmols em HCl metanólico saturado (120 mL) foi agitada em refluxo durante 50 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em água esfriada em gelo e basificado ao pH ~ 10 usando solução aquosa saturada de K_2CO_3 , e depois extraída com CHCl_3 (6 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer éster D (0,85 g, 3,38 mmols, 85 %) como um sólido branco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,06 - 3,98 (m, 2 H), 3,83 (s, 6 H), 3,78 (s, 3 H), 3,73 - 3,71 (m, 1 H), 2,99 (dd, $J = 4,5, 16$ Hz, 1 H), 2,89 (dd, $J = 4,5, 16$ Hz, 1 H).

= 8,5, 16 Hz, 1 H). Massa: m/z 252 [M⁺ + 1].

[0189] A uma solução agitada de éster D (0,65 g, 2,58 mmols) em nitrobenzeno (30 mL) foi adicionado S₈ (0,20 g, 6,47 mmols) na temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada a 140 °C durante 14 h. Depois de consumo do material de partida, o nitrobenzeno foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em solução fria de HCl 1 N e lavado duas vezes com tolueno. A camada aquosa foi basificada ao pH ~ 10 usando solução saturada de K₂CO₃ e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer E (0,43 g, 1,74 mmol, 67,2 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,12 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 4,07 - 4,03 (m, 9 H). Massa: m/z 248 [M⁺ + 1].

[0190] A uma solução agitada de E (0,20 g, 0,809 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado uma solução de NaOH (0,097 g, 2,42 mmols) em H₂O (1 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante 12 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em água, acidificado com HCl 1 N, e agitado durante 15 min a 0 °C. O precipitado foi filtrado e seco sob vácuo para fornecer ácido F (0,13 g, 0,55 mmol, 69 %) como sólido branco. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,10 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,94 (s, 6 H).

[0191] A uma solução agitada de ácido F (2,0 g, 8,58 mmols) em DMF (10 mL) foram adicionados EDCI (2,46 g, 12,8 mmols), HOBT (1,15 g, 8,58 mmols), NMM (3,7 mL, 34,3 mmols), e cloridreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (1,25 g, 12,8 mmols) a 0 °C sob atmosfera inerte. Depois de conclusão da adição, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 5 h. A mistura de reação foi interrompida com água esfriada em gelo e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em

Na_2SO_4 anidro, e concentrados sob pressão reduzida para obter o produto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAc/hexano para fornecer amida de Weinreb G (1,6 g, 5,79 mmols, 70 %) como um xarope. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,02 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,05 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H). Massa: m/z 277 [$\text{M}^+ + 1$].

[0192] A uma solução agitada de H (0,43 g, 2,17 mmols) em éter (10 mL) foi adicionado *t*-BuLi (2,13 mL, 3,6 mmols), às gotas, a -70 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 1 h a -70 °C, amida de Weinreb G (0,20 g, 0,72 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada à mistura de reação. Depois da agitação durante 30 min adicionais a -70 °C, a mistura de reação foi interrompida com água e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer cetona I (0,11 g, 0,27 mmol, 38,3 %) como um xarope. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,14 (s, 3 H), 3,74 - 3,66 (m, 2 H), 1,00 - 0,94 (m, 2 H), 0,0 - 0,00 (m, 9 H). Massa: m/z 415 [$\text{M}^+ + 1$].

[0193] A uma solução agitada de cetona I (0,12 g, 0,28 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado cloreto de isopropil magnésio (0,72 mL, 1,44 mmol), às gotas, a 0 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 1 h na temperatura ambiente, a mistura de reação foi interrompida com água e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer álcool J (55 mg, 0,12 mmol, 74 %) como um xarope. RMN de ^1H do material bruto apresentou todos os picos necessários junto com algumas impurezas. O produto bruto foi levado à etapa seguinte sem purificação adicional. Massa: m/z 459 [$\text{M}^+ + 1$].

[0194] A uma solução agitada de álcool J (0,24 g, 0,52 mmol) em THF (5 mL)

foram adicionados TBAF (0,05 mL, 0,052 mmol, 1 M em THF) e CsF (0,15 g, 1,04 mmol) na temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada na temperatura de refluxo durante 12 h. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 30 % de EtOAc/hexano para fornecer 2 (90 mg, 0,27 mmol, 52 %) como um sólido branco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,87 (s, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,01 (s, 6 H), 2,74 - 2,66 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,71 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). HPLC: 93,55 %. Massa: m/z 329 [$\text{M}^+ + 1$].

(+)-Enantiômero de (2)

Especificações de HPLC Preparativa Quiral:

Coluna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 mícrons

Fase Móvel: A) *n*-Hexano, B) IPA

Isocrática: A:B (95:5)

Taxa de Fluxo: 1,00 mL/min

HPLC: 99,2 % (11 mg isolados como um pó branco).

Rotação Óptica $[\alpha]_D$: + 7,6° (c = 0,5 % em MeOH).

(-)-Enantiômero de (2)

Especificações de HPLC Preparativa Quiral:

Coluna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 mícrons

Fase Móvel: A) *n*-Hexano, B) IPA

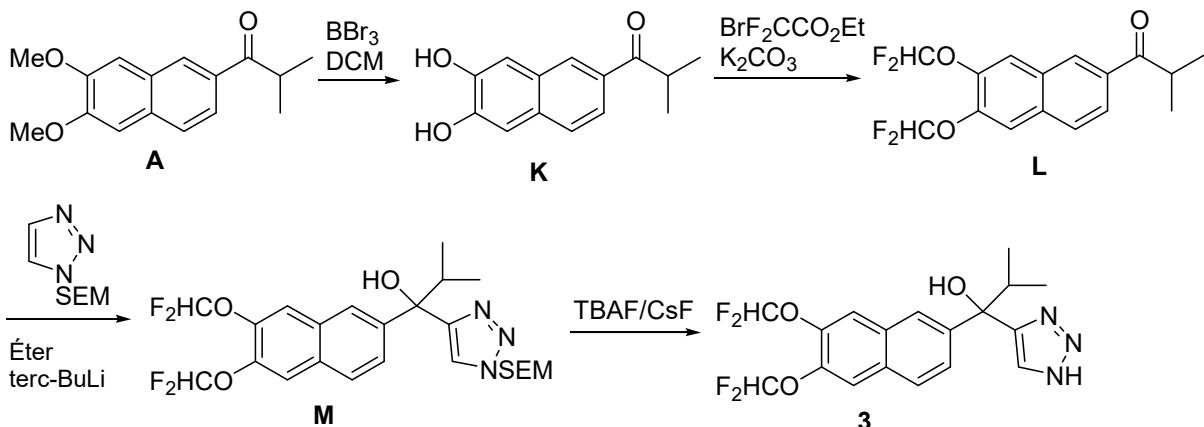
Isocrática: A:B (95:5)

Taxa de Fluxo: 1,00 mL/min

HPLC: 99,8 % (12 mg isolados como um pó branco).

Rotação Óptica $[\alpha]_D$: - 5,8° (c = 0,5 % em MeOH).

Esquema 3



EXEMPLO 3

1-(6,7-Bis(difluormetóxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (3)

[0195] A uma solução agitada de A (18 g, 69 mmols) em DCM (180 mL) foi adicionado BBr₃ (87,2 g, 348 mmols), às gotas, a -40 °C. Depois da conclusão da adição, a agitação foi continuada durante 1 h a -40 °C e 1 h na temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em água fria e a camada aquosa depois foi extraída com DCM (2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL), salmoura (100 mL) e secos em Na₂SO₄ anidro. Depois da filtração e da evaporação do solvente sob pressão reduzida, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) para fornecer K (9,0 g, 39 mmols, 56 %) como um sólido marrom. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,88 (br s, 2 H), 3,79 - 3,63 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

[0196] A uma solução agitada de K (5,0 g, 21,7 mmols) em DMF (50 mL) foram adicionados bromo difluoracetato de etila (17,6 g, 86,6 mmols) e K₂CO₃ (18 g, 130 mmols) e a mistura foi agitada a 110 °C durante 48 h. A mistura de reação foi vertida em água fria e a camada aquosa depois foi extraída com DCM (2 x 100 mL). Extratos orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), e secos em Na₂SO₄ anidro. Depois da filtração e da evaporação do solvente sob pressão reduzida, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100

- 200) para fornecer L (2,3 g, 4,3 mmols, 32 %) como um sólido. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1 H), 8,05 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,67 (t, $J_{\text{F},\text{H}} = 73$ Hz, 1 H), 6,65 (t, $J_{\text{F},\text{H}} = 73$ Hz, 1 H), 3,72 - 3,65 (m, 1 H), 1,27 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H).

[0197] A uma solução agitada de N-SEM-1,2,3-triazol (2,25 g, 11,8 mmols) em éter seco (25 mL) foi adicionado *t*-BuLi (0,69 g, 10,7 mmols), às gotas, a -78 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 1 h a -78 °C, o composto L (1,5 g, 2,83 mmols) em éter seco (25 mL) foi adicionado à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 1 h adicional a -78 °C. A mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer M (2,0 g) como xarope espesso. O material bruto foi absorvido para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[0198] A uma solução agitada de M (3,0 g, 5,6 mmols) em THF (30 mL) foram adicionados TBAF (1,48 g, 5,67 mmols, 1 M em THF) e CsF (2,58 g, 16,8 mmols) na temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 4 h. A mistura foi concentrada a vácuo; o resíduo obtido foi particionado entre água e DCM. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 25 mL); as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) para fornecer 3 (2,2 g, 5,5 mmols, 61 %) como um sólido branco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,4 (br, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,76 - 7,61 (m, 5 H), 6,60 (t, $J_{\text{F},\text{H}} = 74$ Hz, 2 H), 2,88 (br s, 1 H), 2,86 - 2,80 (m, 1 H), 0,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 0,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H). HPLC: 96 %. MS (ESI): *m/z* 398 [M + H]⁺.

(+)-Enantiômero de (3)

Especificações de HPLC Preparativa Quiral:

Coluna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 mícrons

Fase Móvel: A) *n*-Hexano, B) IPA

Isocrática: A:B (95:5)

Taxa de Fluxo: 1,00 mL/min

HPLC: 98,1 % (15 mg isolados como um pó branco).

Rotação Óptica $[\alpha]_D$: + 41,5° (c = 0,5 % em MeOH).

(-)-Enantiômero de (3)

Especificações de HPLC Preparativa Quiral:

Coluna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 mícrons

Fase Móvel: A) *n*-Hexano, B) IPA

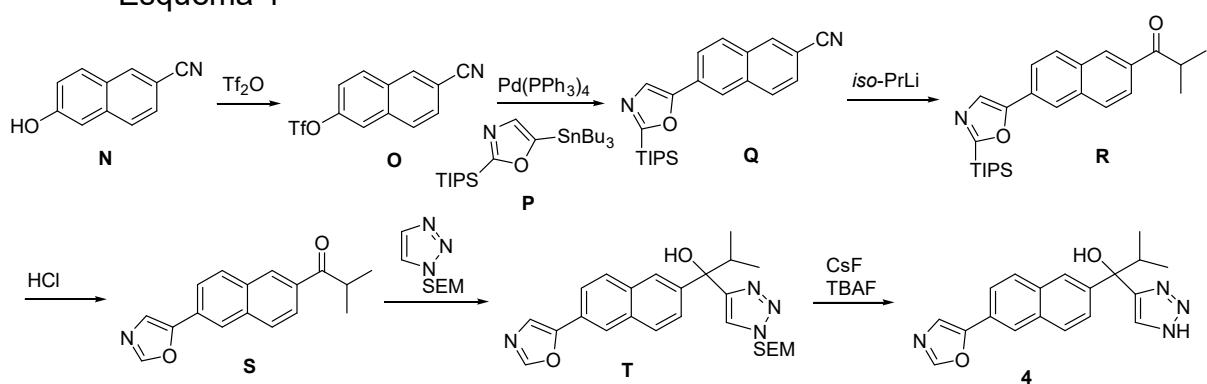
Isocrática: A:B (95:5)

Taxa de Fluxo: 1,00 mL/min

HPLC: 99,5 % (13 mg isolados como um pó branco).

Rotação Óptica $[\alpha]_D$: - 54° (c = 0,5 % em MeOH).

Esquema 4



EXEMPLO 4

2-Metil-1-(6-(oxazol-5-il)naftalen-2-il)-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (4)

[0199] A uma solução agitada de 6-hidróxi-2-naftonitrila N (3,0 g, 17,7 mmols)

em DCM (90 mL) foram adicionados trietilamina (2,68 g, 26,5 mmols) e anidrido tríflico (7,5 g, 26,5 mmols) a 0 °C e a agitação foi continuada durante 1 h adicional a 0 °C. A mistura de reação foi particionada entre água e DCM; a fase orgânica foi separada,

seca em Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) eluindo com 3 % de EtOAc/hexano para fornecer álcool O (4,2 g, 13,9 mmols, 78 %) como um sólido. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1 H), 8,00 (t ap, 2 H), 7,83 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H).

Preparação de 5-(Tributilestanil)-2-(tri-isopropilsilil)oxazol (P)

[0200] A uma solução agitada de oxazol (3,0 g, 43,4 mmols) em éter dietílico (90 mL) foi adicionado *n*-BuLi (28 mL, 47,8 mmols, 1,6 M em hexano), às gotas, a -78 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 45 min adicionais a -78 °C, sulfonato de tri-isopropil trifluormetano (11,1 mL, 43,4 mmols) foi lentamente adicionado à mistura de reação a -78 °C. Depois da conclusão da adição, a mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e foi agitada durante 12 h. A mistura foi interrompida com n-hexano e os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 2-TIPS-oxazol (8,0 g, 35,5 mmols, 81 %) como um xarope.

[0201] RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 1,45 - 1,37 (m, 3 H), 1,80 - 1,56 (m, 18 H). MS (ESI): *m/z* 226 [M + H]⁺. A uma solução agitada de 2-TIPS-oxazol (2,5 g, 11,1 mmols) em éter dietílico (50 mL) foi adicionado *terc*-BuLi (10,4 mL, 17,0 mmols, 1,6 M em hexano), às gotas, a -78 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 1 h adicional a -78 °C, cloreto de tri-*n*-butil estanho (5,7 g, 17,0 mmols) foi lentamente adicionado à mistura de reação a -78 °C. Depois da conclusão da adição, a mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura de reação foi interrompida com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer P (5,0 g, 9,7 mmols, 87 %) como um xarope. MS (ESI): *m/z* 516 [M + H]⁺.

[0202] O composto O (2,5 g, 8,27 mmols) foi dissolvido em 1,4-dioxano (100

mL) e a mistura foi purgada com argônio durante um período de 20 min. Pd(PPh₃)₄ (0,152 g, 0,20 mmol) foi adicionado seguido por composto P (6,3 g, 12,4 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada durante 2 h a 120 °C. A reação foi evaporada a vácuo e o material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) para fornecer Q (1,5 g, 3,9 mmols, 48 %) como um sólido. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,99 - 7,87 (m, 3 H), 7,67 - 7,61 (m, 2 H), 1,58 - 1,42 (m, 3 H), 1,25 - 1,19 (m, 18 H). MS (ESI): *m/z* 377 [M + H]⁺.

[0203] A uma solução agitada de Q (1,5 g, 3,98 mmols) em éter dietílico anidro (60 mL) foi adicionado *i*-PrLi (14,1 mL, 9,9 mmols, 0,7 M em éter dietílico), às gotas, a -78 °C sob atmosfera inerte e a mistura foi agitada durante 1 h adicional a -78 °C. A mistura de reação foi interrompida com NH₄Cl saturado e agitada durante 1 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer R (1,1 g, 2,6 mmols, 65 %) como um sólido.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,09 - 7,93 (m, 3 H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 3,80 - 3,69 (m, 1 H), 1,54 - 1,39 (m, 3 H), 1,31 - 1,20 (m, 24 H). MS (ESI): *m/z* 421,9 [M + H]⁺.

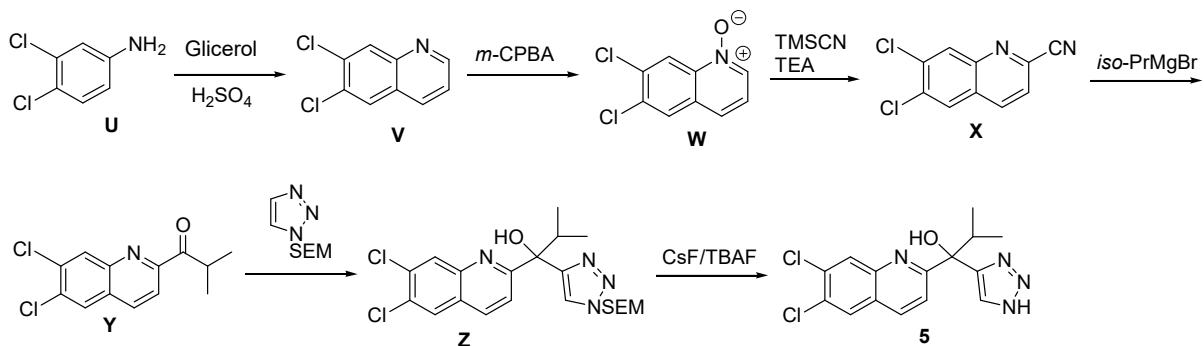
[0204] A uma solução agitada de R (1,1 g, 2,61 mmols) em THF (21 mL) foi adicionado HCl 2 N (11 mL) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada durante 30 min na temperatura ambiente. A mistura de reação foi basificada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) eluindo com 20 % de EtOAc/hexano para fornecer

S (0,6 g, 2,26 mmols, 87 %) como um sólido branco. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,10 - 7,92 (m, 4 H), 7,80 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,79 - 3,66 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 266 [M + H] $^+$.

[0205] A uma solução agitada de N-1-SEM-1,2,3-triazol (H, 0,45 g, 2,26 mmols) em éter seco (6 mL) foi adicionado *t*-BuLi (1,3 mL, 2,26 mmols), às gotas, a -78 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 1 h a -78 °C, o composto S (0,17 g, 0,63 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 2 h adicionais na temperatura ambiente. A mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer T (0,26 g) como um xarope. O material bruto foi absorvido para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[0206] A uma solução agitada de T (0,2 g, 0,43 mmol) em THF (4 mL) foram adicionados TBAF (0,21 mL, 1 M em THF) e CsF (0,09 g, 1,29 mmol) na temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo; o resíduo obtido foi dissolvido em água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL); as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) eluindo com 15 % de EtOAc/hexano para fornecer 4 (35 mg, 0,10 mmol, 24 %) como um sólido. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75 - 7,67 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,67 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). HPLC: 97 %. MS (ESI): m/z 335 [M + H] $^+$.

Esquema 5



EXEMPLO 5

1-(6,7-Dicloroquinolin-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (5)

[0207] A uma mistura de 3-nitrobenzenossulfonato de sódio (90 g, 401,2 mmols) em H₂SO₄ conc. (50 mL) e H₂O (30 mL) foi adicionado glicerol (18,7 g, 203,2 mmols) e a mistura foi agitada durante 10 min a 150 °C. 3,4-Dicloroanilina U (10,0 g, 61,7 mmols) depois foi adicionada à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 12 h a 150 °C. O pH da mistura de reação foi ajustado a ~9 com solução aq. de NaOH a 50 % a 0 °C e extraída com EtOAc (2 x 250 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e salmoura (100 mL), secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O material bruto foi purificado por recristalização usando etanol para fornecer V (mistura de 5,6- e 6,7-regioisômeros) (8 g, 40 mmols, 65 %) como um sólido.

[0208] A uma **solução** agitada de V (mistura de 5,6- e 6,7-regioisômeros) (10,0 g, 50,5 mmols) em EtOAc (200 mL) foi adicionado *m*-CPBA (17,4 g, 101 mmols) e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 6 h. O sólido precipitado foi filtrado e seco a vácuo para fornecer W (mistura de 5,6- e 6,7-regioisômeros) (2,3 g, 10,7 mmols, 21 %) como um sólido.

[0209] A uma solução agitada de W (mistura de 5,6- e 6,7-regioisômeros) (2,3 g, 10,7 mmols) em MeCN (40 mL) foi adicionado TEA (5,8 mL, 7,63 mmols), seguido por TMSCN (5,7 mL, 37,6 mmols), na temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 60 - 120) para fornecer X como uma mistura de

5,6- e 6,7-regioisômeros (2,0 g, 9,0 mmols, 80 %). Depois da recristalização do sólido a partir de MeCN quente, o regioisômero 5,6 foi precipitado e coletado por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer X puro (regioisômero 6,7) (1 g, 4,5 mmols, 40 %) como um sólido. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

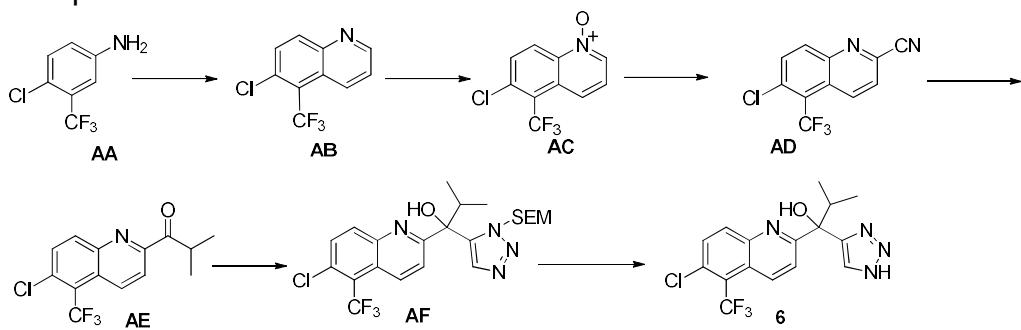
[0210] A uma solução agitada de X (1,0 g, 4,5 mmols) em tolueno (60 mL) foi adicionado uma quantidade catalítica de CuBr (0,06 g, 0,45 mmol) na temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi esfriada a 0 °C; brometo de isopropilmagnésio (11,2 mL, 11,2 mmols, 1 M em éter dietílico) depois foi adicionado à mistura de reação, às gotas, e agitação continuada durante 20 min adicionais a 0 °C. A mistura de reação foi interrompida com água fria e filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila (2 x 50 mL); os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer Y (0,6 g, 2,24 mmols, 50 %) como um sólido. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 4,32 - 4,26 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6 H).

[0211] A uma solução agitada de N-1-SEM-1,2,3-triazol (H, 0,76 g, 3,82 mmols) em éter dietílico seco (6 mL) foi adicionado *t*-BuLi (1,7 M em pentano, 2,2 mL, 3,82 mmols), às gotas, a -70 °C sob atmosfera inerte. Depois da agitação durante 1 h a -70 °C, uma solução do composto Y (0,17 g, 0,63 mmol) em éter dietílico (5 mL) foi adicionado à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 1 h adicional a -70 °C. A mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH_4Cl e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer Z (0,18 g) como um sólido. O material bruto foi absorvido para a etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI): m/z 466 [M + H] $^+$.

[0212] A uma solução agitada de Z (0,4 g, 0,85 mmol) em THF (10 mL) foram

adicionados TBAF (0,4 mL, 1 M em THF) e CsF (0,38 g, 2,57 mmols) na temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada a 70 °C durante 12 h. A mistura foi interrompida com água e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, malha 100 - 200) eluindo com 15 % de EtOAc/hexano para fornecer 5 (50 mg, 0,14 mmol, 38 %) como um sólido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 - 7,91 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,63 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). HPLC: 95,8 %. MS (ESI): m/z 337 [M + H]⁺.

Esquema 6



EXEMPLO 6

1-(6-Cloro-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (6)

[0213] A uma solução agitada de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (AA) (10,0 g, 51,28 mmols) em glicerol (120 mL) foram adicionados sulfamix (173 g, 768 mmols), FeSO₄.7H₂O (2,9 g, 10,43 mmols) e ácido bórico (5 g, 80,9 mmols) na temperatura ambiente. A mistura de reação depois foi esfriada a 0 °C e H₂SO₄ con. (35 mL) foi lentamente adicionado, às porções, sob atmosfera inerte. A mistura de reação resultante foi aquecida entre 140 a 145 °C e agitada durante 3 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, interrompida com NaHCO₃ aq. e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 300 mL). Os

extratos orgânicos combinados foram lavados com água (300 mL), salmoura (200 mL), secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer quinolina AB (mistura de 5,6 & 6,7 regioisômeros) (65 g, 280,6 mmols, 55 %) como líquido âmbar. A formação do produto foi confirmada por RMN de ¹H do produto bruto e tomada ainda durante a reação seguinte.

[0214] A uma solução agitada de quinolina AB (13 g, 56,27 mmols) em EtOAc (100 mL) a 0 °C foi adicionado *m*CPBA (24,2 g, 140,28 mmols) (dispersão a 60 % em água) e agitada na temperatura ambiente durante 12 h. Depois de consumo do material de partida (por TLC), o sólido precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc e seco sob pressão reduzida para fornecer N-óxido AC (10 g) como sólido amarelado bruto. Este material foi diretamente absorvido durante a reação seguinte sem outra caracterização.

[0215] A uma solução agitada de N-óxido AC (10 g, 40,48 mmols) em ACN (100 mL) foi adicionado Et₃N (19 mL, 141,7 mmols) seguido por TMSCN (19,4 mL, 141,7 mmols) a 0 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 5 % de EtOAc/hexano para fornecer AD desejado (5,6-isômero) (1,8 g, 7,01 mmols, 17,3 %) como sólido amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H).

[0216] A uma solução agitada de AD (1,0 g, 3,9 mmols) em tolueno (15 mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de CuBr na temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi esfriada a -78 °C; brometo de isopropil magnésio (9,5 mL, 9,7 mmols) depois foi adicionado à mistura de reação, às gotas, e

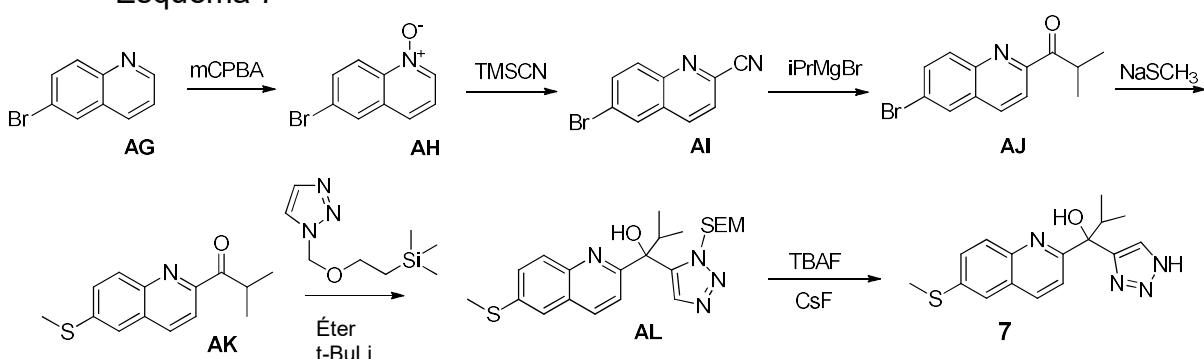
a agitação foi continuada durante 30 min adicionais a -78 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 10 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer cetona AE (0,6 g, 1,98 mmol, 54,5 %) como sólido amarelado. Este material foi diretamente absorvido durante a reação seguinte sem outra caracterização.

[0217] A uma solução agitada de SEM triazol (0,79 g, 3,96 mmols) em éter seco (10 mL) foi adicionado *terc*-BuLi (1,9 mL, 37,48 mmols), às gotas, a -78 °C e agitado durante 1 h. Uma solução de cetona AE (0,3 g, 9,96 mmols) em éter (10 mL) foi adicionada à mistura de reação a 0 °C e a agitação foi continuada durante 20 min adicionais. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (30 mL), secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer AF (0,5 g) como massa xaroposa amarelada bruta. Este material foi diretamente absorvido durante a reação seguinte sem purificação adicional e caracterização.

[0218] A uma solução agitada de AF (0,5 g, 1,0 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado CsF (0,462 g, 3,0 mmols) seguido por solução 1M de TBAF (0,26 g, 1,00 mmol) em THF na temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo e agitada durante 18 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 50 mL), solução de salmoura (50 mL), secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer 6 (52 mg, 0,14 mmol, 14 %) como

sólido de branco amarelado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,60 - 11,58 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,05 - 8,03 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 2,83 - 2,82 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,65 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). HPLC: 96,22 %. MS (ESI): m/z 370 [M^+].

Esquema 7



EXEMPLO 7

2-Metil-1-(6-(metiltio)quinolin-2-il)-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (7)

[0219] A uma solução agitada de 6-bromoquinolina (AG) (15 g, 72,11 mmols) em EtOAc (200 mL) a 0 °C foi adicionado *m*CPBA (24,8 g, 143,7 mmols) (60 % de dispersão em água) e agitado na temperatura ambiente durante 8 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), o sólido precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc e seco sob pressão reduzida para fornecer N-óxido AH (14 g) como material bruto. Este material foi diretamente absorvido para a reação seguinte sem caracterização adicional. MS (ESI): m/z 226 [$\text{M}^+ + 2$].

[0220] A uma solução agitada de N-óxido AH (14 g, bruto) em ACN (100 mL) foi adicionado Et_3N (30,9 mL, 218,7 mmols), seguido por TMSCN (27 mL, 218,7 mmols) a 0 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e purificados por cromatografia em coluna usando 20 % de EtOAc/hexano para fornecer AI (8 g, 34,3 mmols, 54,7 %) como v acastanhado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 2Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz,

1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

[0221] A uma solução agitada de Al (6 g, 25,64 mmols) em tolueno (100 mL) foi adicionada quantidade catalítica de CuBr na temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi esfriada a 0 °C; brometo de isopropil magnésio (64 mL, 64,10 mmols) depois foi adicionado à mistura de reação às gotas e a agitação foi continuada durante um adicional de 1 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando 10 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer cetona AJ (3 g, 10,78 mmols, 41,89 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,18 - 8,12 (m, 2 H), 8,06 - 8,03 (m, 2 H), 7,84 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1 H), 4,36 - 4,31 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 7 Hz, 6 H). LCMS: *m/z* 280,0 [M⁺ + 2] a 13,44 RT (83,06 % de pureza).

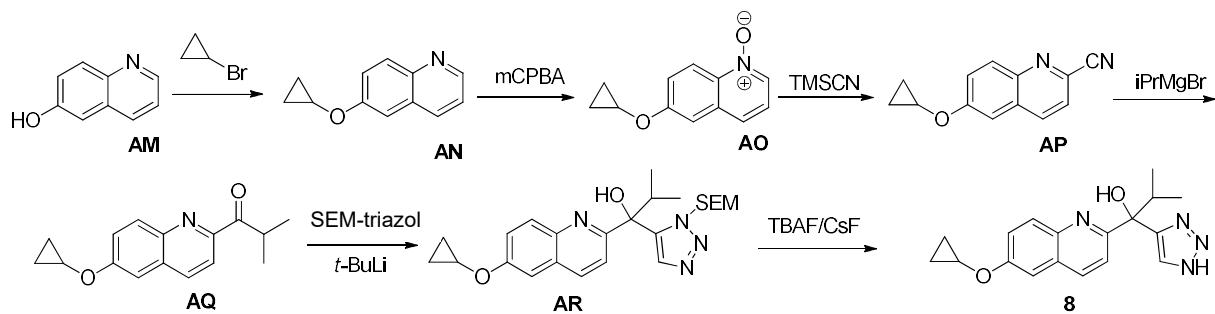
[0222] A uma solução agitada de 1-(6-Bromoquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (AJ) (2 g, 7,19 mmols) em DMF (20 mL) foi adicionado NaSCH₃ (0,75 mg, 10,79 mmols) na temperatura ambiente sob um atmosfera inerte. A mistura de reação resultante foi agitada durante 16 h a 80 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 5 % de EtOAc/hexano para fornecer AK (0,7 g, 2,85 mmols, 39,77 %) como um sólido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,13 - 8,08 (m, 2 H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,38 - 4,33 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 1,26 (d, J = 7,5 Hz, 6 H).

[0223] A uma solução agitada de SEM triazol (1,5 g, 7,34 mmols) em éter seco (20 mL) foi adicionado *n*-BuLi (4,3 mL, 7,34 mmols) (solução 1,6 M em hexano) às

gotas agitado a -78 °C durante 1 h sob atmosfera inerte. Uma solução de 2-metil-1-(6-(metiltio)quinolin-2-il)propan-1-ona (AK) (0,3 g, 1,22 mmol) em éter (10 mL) foi adicionada à mistura de reação a -78 °C e a agitação foi continuada durante um adicional de 2 h a 0 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer AL (1 g) como massa xaroposa âmbar bruta. Este material foi diretamente absorvido para a reação seguinte sem caracterização adicional.

[0224] A uma solução agitada de 2-metil-1-(6-(metiltio)quinolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil) etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ol (AL) (1 g, 2,25 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado CsF (1,02 g, 6,75 mmols), seguido por TBAF (2,24 mL, 2,25 mmols) (solução 1 M em THF) na temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C e agitada durante 16 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer 7 (70 mg, 0,22 mmol, 9,9 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,65 - 11,63 (br s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,80 (br s, 2 H), 7,59 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,51 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 2,82 - 2,80 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,63 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). HPLC: 95,12 %. MS (ESI): m/z 315 [M⁺ + 1].

Esquema 8



EXEMPLO 8

1-(6-Ciclopropoxiquinolin-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (8)

[0225] A uma solução agitada de 6-hidroxiquinolina (AM) (0,5 g, 3,44 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado KO^tBu (1,15 g, 10,32 mmols) na temperatura ambiente. Depois de ser agitado durante 4 h na temperatura ambiente, brometo de ciclopropila (1,24 g, 10,32 mmols) foi adicionado à mistura de reação e aquecido a 80 °C durante 24 h. Depois do consumo do material de partida por TLC, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica para fornecer A (0,1 g, 0,54 mmol, 15,7 %) como um sólido amarelo claro. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,78 - 8,76 (m, 1 H), 8,10 - 7,98 (m, 2 H), 7,43 - 7,33 (m, 3 H), 3,91 - 3,82 (m, 1 H), 0,94 - 0,85 (m, 4 H).

[0226] A uma solução agitada de A (0,1 g, 0,54 mmols) em EtOAc (5 mL) foi adicionado *m*-CPBA (0,18 g, 1,08 mmols) a 0 °C e agitado na temperatura ambiente durante 14 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica para fornecer N-óxido AO (0,1 g, 0,49 mmol, 92,1 %) como um sólido avermelhado claro. Este composto foi diretamente usado para a reação seguinte.

[0227] A uma solução agitada de N-óxido AO (0,1 g, 0,49 mmols) em ACN (5 mL) foi adicionado Et₃N (2,6 mL, 1,71 mmol), seguido por TMSCN (0,25 mL, 1,71

mmol) a 0 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica para fornecer AP (80 mg, 0,36 mmol, 73 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 3,91 - 3,88 (m, 1 H), 0,93 - 0,85 (m, 4 H).

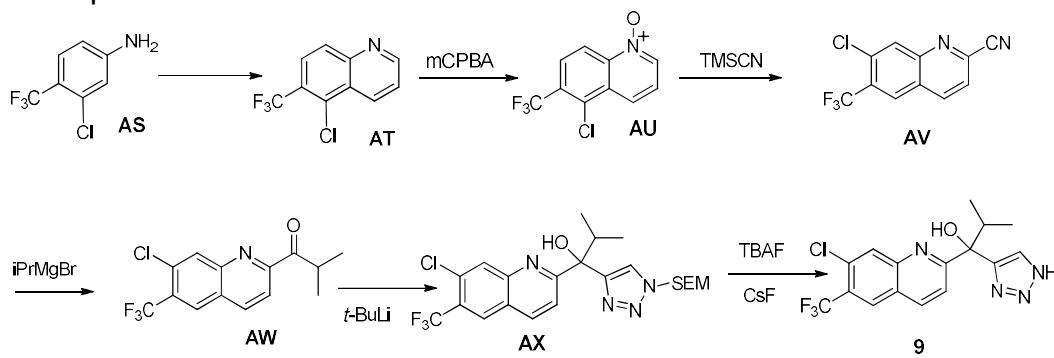
[0228] A uma solução agitada de AP (0,2 g, 0,95 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionada quantidade catalítica de CuBr na temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi esfriada a -78 °C; brometo de isopropil magnésio (2,4 mL, 2,37 mmols) depois foi adicionado à mistura de reação às gotas e a agitação foi continuada durante um adicional de 1 h a 0 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 20 % de EtOAc/hexano para fornecer cetona AQ (0,1 g, 0,39 mmol, 41,66 %) como sólido amarelo de baixa fusão. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,10 - 8,06 (m, 2 H), 7,42 - 7,40 (m, 2 H), 4,38 - 4,34 (m, 1 H), 3,90 - 3,88 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 0,90 - 0,85 (m, 4 H).

[0229] A uma solução agitada de SEM triazol (0,62 g, 3,13 mmols) em éter seco (6 mL) foi adicionado *terc*-BuLi (2,9 mL, 11,89 mmols, solução 1,6 M em hexano) às gotas agitado a -78 °C durante 1 h sob atmosfera inerte. Uma solução de 1-(6-ciclopropoxiquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (AQ) (0,2 g, 0,78 mmol) em éter (6 mL) foi adicionada à mistura de reação a -78 °C e a agitação foi continuada durante um adicional de 30 min. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc (3

x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 30 % de EtOAc/hexano para fornecer AR (0,35 g) como massa bruta xaroposa amarelada espessa. Este material foi usado na etapa de desproteção sem caracterização adicional.

[0230] A uma solução agitada de 1-(6-ciclopropoxiquinolin-2-il)-2-metil-1-(1-((2-(trimetilsilil) etóxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ol (AR) (0,35 g, 0,77 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado CsF (0,42 g, 3,08 mmols), seguido por TBAF (1 mL, 0,77 mmol, solução 1 M em THF) na temperatura ambiente e agitado sob refluxo durante 12 h sob atmosfera inerte. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água (20 mL) e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura e seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer 8 (85 mg, 0,26 mmol, 33 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,82 - 11,60 (br s, 1 H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,81 (br s, 2 H), 7,38 - 7,36 (m, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 3,85 - 3,84 (m, 1 H), 2,82 - 2,80 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,87 - 0,83 (m, 4 H), 0,64 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). HPLC: 98,3 %. MS (ESI): m/z 325,9 [M⁺ + 1].

Esquema 9



EXEMPLO 9

1-(7-Cloro-6-(trifluorometil)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (9)

[0231] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(trifluorometil)anilina (AS) (10 g, 51,2 mmols) em glicerol (120 mL) foram adicionados sulfamix (17,3 g, 76,8 mmols), FeSO₄.7H₂O (2,9 g, 10,7 mmols), seguido por ácido bórico (5,06 g, 81,9 mmols) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada a 0 °C; H₂SO₄ Conc. (35 mL) foi adicionado à mistura de reação e aquecido a 145 °C durante 3 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a reação foi interrompida com água fria e neutralizada com NaHCO₃. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 500 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL), salmoura (100 mL), secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 30 % de EtOAc/hexano para fornecer AT (mistura de regio isômeros 5,6 e 6,7) (4 g, 17,2 mmols, 34 %) como um xarope.

[0232] A uma solução agitada de AT (mistura de regio isômeros 5,6 e 6,7) (4 g, 17,2 mmols) em EtOAc (20 mL) foi adicionado *m*-CPBA (7,4 g, 43 mmols) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 10 % de MeOH/CH₂Cl₂ para fornecer AU (mistura de regio isômeros 5,6 e 6,7) (2 g, 8,06 mmols, 47,6 %) como um sólido amarelo.

[0233] A uma solução agitada de AU (mistura de regio isômeros 5,6 e 6,7) (5,0 g, 20,1 mmols) em ACN (50 mL) foi adicionado Et₃N (7,1 g, 70,3 mmols), seguido por TMSCN (6,9 g, 70,3 mmols) a 0 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 14 h. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel

de sílica eluindo com 8 % de EtOAc/Hexano para fornecer AV (isômero 6,7) (2,0 g, 7,75 mmols, 38,4 %) como um sólido marrom.

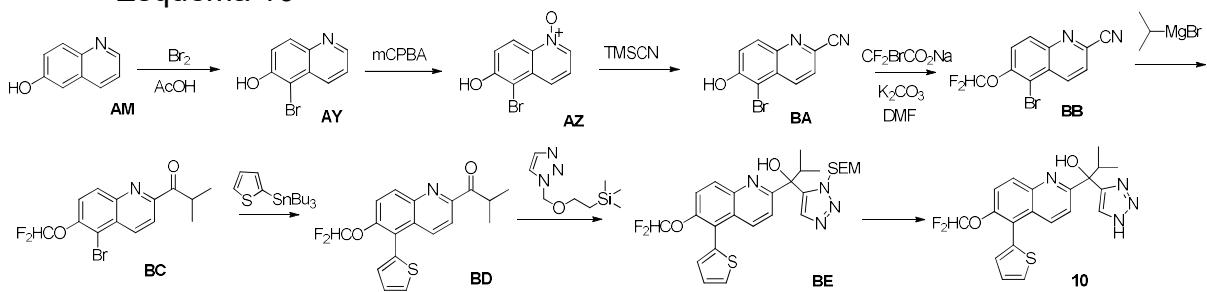
[0234] A uma solução agitada de AV (0,3 g, 1,16 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionada quantidade catalítica de CuBr (30 mg) na temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi esfriada a -40 °C; brometo de isopropil magnésio (0,5 g, 3,48 mmols) depois foi adicionado à mistura de reação às gotas e a agitação foi continuada durante um adicional de 1 h. A mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e filtrada através de leito de celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila (2 x 25 mL); os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 3 % de EtOAc/Hexano para fornecer cetona AW (0,11 g, 0,36 mmol, 31 %) como sólido amarelo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,31 - 4,28 (m, 1 H), 1,29 - 1,26 (m, 6 H).

[0235] A uma solução agitada de SEM triazol (1,0 g, 5,32 mmols) em éter seco (20 mL) foi adicionado *terc*-BuLi (3,12 mL, 5,32 mmols) às gotas a -78 °C e agitado durante 4 h. Uma solução de 1-(7-cloro-6-(trifluormetil)quinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (AW) (0,4 g, 1,32 mmol) em éter (10 mL) foi adicionada à mistura de reação a -78 °C e a agitação foi continuada durante um adicional de 30 min. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer AX (1,3 g) como líquido amarelo claro bruto. Este material foi usado na etapa seguinte sem caracterização adicional.

[0236] A uma solução agitada de AX (1,3 g, 2,6 mmols) em THF (26 mL) na temperatura ambiente foi adicionado CsF (1,1 g, 7,8 mmols), seguido por TBAF (2,5

mL, 2,6 mmols, 1 M em THF) e agitado sob refluxo durante 16 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica eluindo com 10 % de EtOAc/hexano e purificado por TLC Prep. para fornecer 9 (65 mg, 0,17 mmol, 6,7 %) como massa xaroposa espessa amarelada. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,26 - 8,20 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 2,86 - 2,84 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,63 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). HPLC: 93,67 %. MS (ESI): m/z 369 [M⁺ - 1].

Esquema 10



EXEMPLO 10

1-(6-(Difluormetóxi)-5-(tiofén-2-il)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (10)

[0237] A uma solução agitada de quinolin-6-ol (AM) (2,0 g, 13,77 mmols) em AcOH (20 mL) foi adicionado Br₂ (0,194 mL, 13,77 mmols) às gotas na temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante um adicional de 1 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi vertida em água gelada, interrompida com solução saturada de NaHSO₃ e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer AY (1,3 g, 5,80 mmols, 43 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (d, J,

= 4,0 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 2 H), 6,19 - 6,17 (br s, 1 H). LCMS: m/z 225,9 [M⁺ + 1] a 5,12 RT (92,56 % de pureza).

[0238] A uma solução agitada de AY (1,1 g, 4,91 mmols) em EtOAc (30 mL) a 0 °C foi adicionado *m*CPBA (2,1 g, 12,27 mmols) (60 % de dispersão em água) e agitado na temperatura ambiente durante 16 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), o sólido precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc e seco sob pressão reduzida para fornecer o N-óxido AZ (1 g, 4,16 mmols, 84 %) como sólido branco amarelado puro. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d6): δ 11,24 (s, 1 H), 8,46 - 8,44 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 - 7,49 (m, 2 H). MS (ESI): m/z 240 [M⁺], 242 [M⁺ + 2].

[0239] A uma solução agitada de N-óxido AZ (0,9 g, 3,72 mmols) em ACN (30 mL) foi adicionado Et₃N (1,87 mL, 12,98 mmols), seguido por TMSCN (1,87 mL, 12,98 mmols) a 0 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e purificados por cromatografia em coluna usando 30 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer BA (0,9 g, 3,61 mmols, 97 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,21 - 6,20 (br s, 1 H).

[0240] A uma solução agitada de BA (9 g, 36 mmols) em DMF (90 mL) foram adicionados BrCF₂CO₂Na (28,3 g, 144 mmols) e K₂CO₃ (29,8 g, 216 mmols) na temperatura ambiente e agitados a 80 °C durante 4 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída com EtOAc (3 x 300 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 8 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer BB (7 g, 23,41 mmols, 65,4 %) como sólido

amarelo claro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,72 (t, $J = 72,5$ Hz, 1 H).

[0241] A uma solução agitada de BB (4,8 g, 16,05 mmols) em tolueno (50 mL) foi adicionada quantidade catalítica de CuBr na temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi esfriada a -78 °C; brometo de isopropil magnésio (40,1 mL, 40,13 mmols) depois foi adicionado à mistura de reação às gotas e a agitação foi continuada durante um adicional de 30 min a -78 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 2 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer cetona BC (2 g, 5,81 mmols, 36 %) como sólido amarelo claro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 6,69 (t, $J = 73,0$ Hz, 1 H), 4,35 - 4,30 (m, 1 H), 1,27 (d, $J = 7$ Hz, 6 H). LCMS: m/z 344,1 [$\text{M}^+ + 1$] a 5,18 RT (88,39 % de pureza).

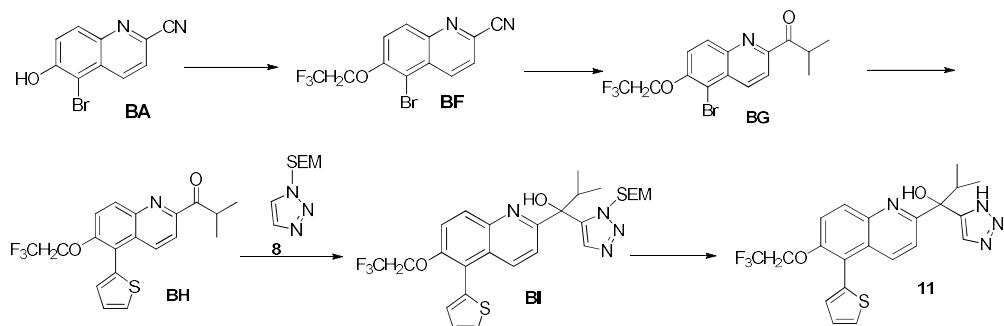
[0242] Uma solução de BC (1,0 g, 2,90 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) foi purgada com argônio durante 30 min. Em seguida, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,335 g, 0,29 mmol) e tributil(tiofen-2-il)estanano (1,38 mL, 4,06 mmols) foram adicionados à mistura de reação e purgados com argônio durante um adicional de 10 min. A mistura de reação resultante foi agitada a 90 °C durante 24 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica e depois por HPLC Prep. para fornecer BD (0,9 g, 2,59 mmols, 90 %) como sólido amarelo claro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,23 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,47 (t, J

= 73,5 Hz, 1 H), 4,39 - 4,33 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 7,5 Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 348,3 [M⁺ + 1].

[0243] A uma solução agitada de SEM triazol (0,68 mL, 3,45 mmols) em éter seco (10 mL) foi adicionado *t*-BuLi (2 mL, 3,45 mmols) às gotas a -78 °C e agitado durante 1 h. Uma solução de 1-(6-(difluormetóxi)-5-(tiofen-2-il)quinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (BD) (0,3 g, 0,86 mmol) em éter (10 mL) foi adicionada à mistura de reação acima e a agitação foi continuada durante um adicional de 30 min a -78 °C. A mistura de reação depois foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 5 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer BE (0,4 g, 0,73 mmol, 84 %) como um sólido. Este material foi usado na etapa seguinte sem caracterização adicional.

[0244] A uma solução agitada de BE (0,409 g, 0,747 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado CsF (0,331 g, 2,19 mmols), seguido por TBAF (0,732 mL, 0,732 mmol) (solução 1 M em THF) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 16 h a 70 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água (40 mL) e extraída com EtOAc (2 × 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 20 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer 10 (90 mg, 0,216 mmol, 30 %) como sólido branco. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,18 - 8,14 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,20 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,42 (t, J = 74,0 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 2,88 - 2,78 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,65 (d, J = 6,0 Hz, 3 H). HPLC: 99,46 %. MS (ESI): m/z 417 [M⁺ + 1].

Esquema 11



EXEMPLO 11

2-Metil-1-(5-(tiofen-2-il)-6-(2,2,2-trifluoretóxi)quinolin-2-il)-1-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ol (11)

[0245] A uma solução agitada de BA (6 g, 24,09 mmols) em DMF (90 mL) foram adicionados 4-metilbenzenossulfonato de 2,2,2-trifluoretila (9,1 g, 35,83 mmols) e K₂CO₃ (6,6 g, 47,82 mmols) na temperatura ambiente e agitados a 90 °C durante 24 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC; a mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída com EtOAc (3 x 300 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer o isômero 5,6 desejado de BF (2,5 g, 7,55 mmols, 32 %) como um sólido amarelado de baixa fusão. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 4,66 - 4,59 (m, 2 H).

[0246] A uma solução agitada de BF (2,5 g, 7,55 mmols) em tolueno (60 mL) foi adicionada quantidade catalítica de CuBr na temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi esfriada a -78 °C; brometo de isopropil magnésio (22 mL, 22,65 mmols) depois foi adicionado à mistura de reação às gotas e a agitação foi continuada durante um adicional de 30 min a -5 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de salmoura (100 mL), secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados

sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer cetona BG (1,5 g, 3,98 mmols, 53 %) como massa xaroposa avermelhada espessa. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,19 (m, 2 H), 7,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,62 - 4,57 (m, 2 H), 4,35 - 4,29 (m, 1 H), 1,27 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H).

[0247] Uma solução de BG (2 g, 5,31 mmols) em 1,4-dioxano (40 mL) foi purgada com argônio durante 10 min. Em seguida, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,61 g, 0,53 mmol) e Bu_3Sn -tiofeno (2,9 mL, 7,96 mmols) foram adicionados à mistura de reação e purgados com argônio durante um adicional de 20 min. A mistura de reação resultante foi agitada durante 18 h a 80 °C. Depois do consumo do material de partida (por TLC), os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 15 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer BH (1,0 g, 2,63 mmols, 67 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,26 - 8,22 (m, 2 H), 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,22 - 7,21 (m, 1 H), 7,12 - 7,11 (m, 1 H), 4,39 - 4,34 (m, 3 H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H).

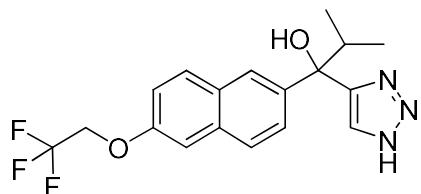
[0248] A uma solução agitada de SEM triazol (0,55 g, 2,6 mmols) em éter seco (15 mL) foi adicionado *terc*-BuLi (1,5 mL, 2,5 mmols) às gotas a -78 °C e agitado durante 1 h. Uma solução de BH (0,3 g, 0,65 mmol) em éter (10 mL) foi adicionada à mistura de reação a -78 °C e a agitação foi continuada durante um adicional de 30 min a -78 °C. A mistura de reação foi interrompida com solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 15 % de EtOAc/Hexano como eluente para fornecer BI (0,35 g) como sólido branco amarelado bruto. Este material foi usado na etapa seguinte sem caracterização adicional.

[0249] A uma solução agitada de BI (0,35 g, 0,60 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado CsF (0,28 g, 1,8 mmol), seguido por solução 1 M de TBAF (0,6 mL, 0,60 mmol) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida em refluxo e agitada durante 12 h. Depois do consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 mL), secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando 20 % de EtOAc/hexano como eluente para fornecer 11 (85 mg, 0,18 mmol, 31 %) como um sólido branco amarelado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 12,10 - 11,30 (br s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,54 - 7,50 (m, 2 H), 7,21 - 7,19 (m, 1 H), 7,10 - 7,09 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,34 - 4,29 (m, 2 H), 2,82 - 2,79 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 0,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (ESI): m/z 449 [M⁺ + 1]. HPLC: 94,03 %.

[0250] Os exemplos seguintes foram sintetizados usando procedimentos similares, conforme descrito acima, usando reagentes e/ou materiais de partida apropriadamente modificados.

EXEMPLO 12

2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(2,2,2-trifluoretóxi)naftalen-2-il)propan-1-ol (12)

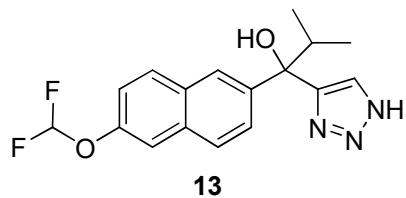


12

MS (ESI): m/z 366 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,45 min.

EXEMPLO 13

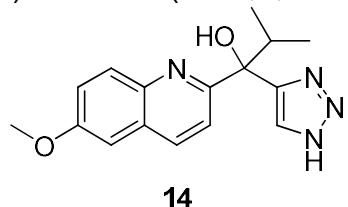
1-(6-(difluormetóxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (13)



HPLC Tempo de retenção: 4,96 min.

EXEMPLO 14

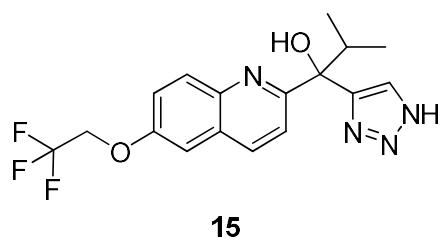
1-(6-metoxiquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (14)



MS (ESI): m/z 299 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 1,82 min.

EXEMPLO 15

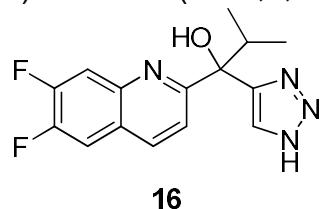
2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(2,2,2-trifluoretóxi)quinolin-2-il)propan-1-ol (15)



MS (ESI): m/z 367 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,40 min.

EXEMPLO 16

1-(6,7-difluorquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (16)

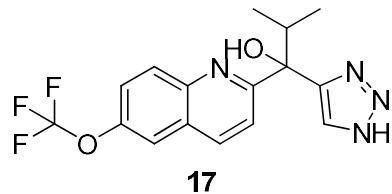


MS (ESI): m/z 305 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,28 min.

EXEMPLO 17

2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(trifluormetóxi)quinolin-2-il)propan-1-ol

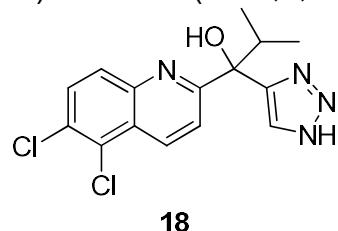
(17)



MS (ESI): m/z 353 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,52 min.

EXEMPLO 18

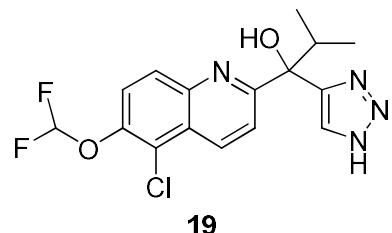
1-(5,6-dicloroquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (18)



MS (ESI): m/z 337 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,72 min.

EXEMPLO 19

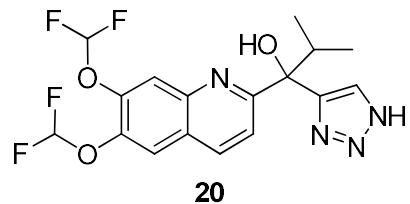
1-(5-cloro-6-(difluormetóxi)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (19)



MS (ESI): m/z 369 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,55 min.

EXEMPLO 20

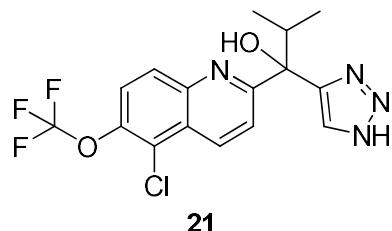
1-(6,7-bis(difluormetóxi)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (20)



MS (ESI): m/z 401 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,48 min.

EXEMPLO 21

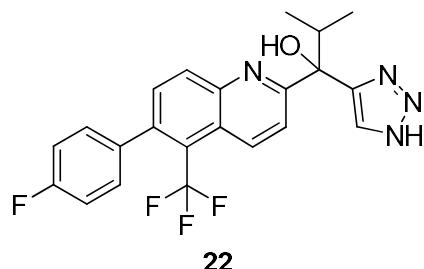
1-(5-cloro-6-(trifluormetóxi)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (21)



MS (ESI): m/z 387 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,88 min.

EXEMPLO 22

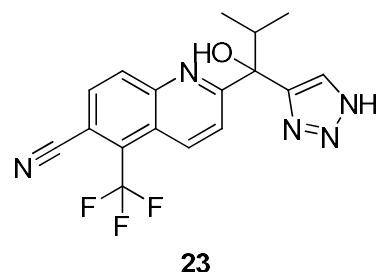
1-(6-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)quinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (22)



MS (ESI): m/z 431 [M⁺ + 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,92 min.

EXEMPLO 23

2-(1-hidróxi-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(trifluormetil)quinolino-6-carbonitrila (23)



MS (ESI): m/z 360 [M⁺ - 1]. HPLC Tempo de retenção: 2,38 min.

Exemplo 24: Atividade de metaloenzima

A. Inibição de CYP17

[0251] A atividade de CYP17 foi avaliada, de acordo com o procedimento seguinte. As soluções de cada composto de teste e inibidor de isozima (cetoconazol) foram separadamente preparados em concentrações de 2700, 540, 90, 18, 3, 0,6 e 0,1 μ M através de diluição em série com DMSO:ACN (50:50 v/v). O composto de teste individual e as soluções inibidoras de isozima depois foram diluídos 20 vezes com água desionizada (50:950 v/v) em concentrações de 135, 27, 4,5, 0,9, 0,15, 0,03 e 0,005 μ M. A porcentagem de solvente orgânico atribuível ao composto de teste ou mistura inibidora na mistura de reação final é de 1 %. A suspensão de microssoma testicular de rato agrupada (20 mg/mL) foi diluída com tampão fosfato para obter uma suspensão de 1,25 mg/mL. Uma solução de NADPH foi preparada em tampão fosfato em uma concentração de 2,5X. Uma solução estoque do substrato foi preparada em DMSO:MeCN (50:50 v/v), misturada, e diluída em tampão fosfato para obter uma solução única contendo o substrato a 5 μ M. A porcentagem de solvente orgânico atribuível à mistura de substrato na mistura de reação final é de 1 %. A solução de substrato e a suspensão de microssoma foram combinadas em uma razão em volume 1:1, misturadas, e distribuídas em poços de reação de uma placa de PCR. O composto de teste individual ou a solução inibidora em cada concentração foi adicionado aos poços e misturado através de ciclos de aspiração/dispensa repetitivos. Para os controles ativos, o diluente do composto de teste branco foi adicionado no lugar da solução do composto de teste. As misturas de reação foram deixadas equilibrar a 37 °C durante aproximadamente dois minutos antes da adicionar a solução de NADPH para iniciar a reação, seguido por mistura de pipeta da mistura de reação. Os compostos da matéria objeto presentemente divulgado exibem as IC50s na faixa mostrada na Tabela 1.

Exemplo 25: Seletividade da Metaloenzima

A. Inibição das Enzimas do Citocromo P450 do Fígado

[0252] As soluções de cada composto de teste foram separadamente

preparadas em concentrações de 20000, 6000, 2000, 600, 200, e 60 μM através de diluição em série com DMSO:MeCN (50:50 v/v). As soluções do composto de teste individuais depois foram diluídas 20 vezes com DMSO:MeCN:água desionizada (5:5:180 v/v/v) em concentrações de 1000, 300, 100, 30, 10, e 3 μM . As misturas de inibidores de isozima (sulfafenazol, tranilcipromina, e cetoconazol como inibidores específicos de isozimas 2C9, 2C19, e 3A4, respectivamente) foram preparadas contendo cada inibidor em concentrações de 6000, 2000, 600, 200, 60, 20, 6, e 2 μM através de diluição em série com DMSO: ACN (50:50 v/v). As soluções inibidoras mistas depois foram diluídas 20 vezes com DMSO:MeCN:água desionizada (5:5:180 v/v/v) em concentrações de 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, e 0,1 μM . A porcentagem de solvente orgânico atribuível ao composto de teste ou mistura inibidora na mistura de reação final foi de 2 % v/v.

[0253] Suspensão de microssoma de fígado humano agrupada (20 mg/mL) foi diluída com tampão fosfato para obter um 5 mg/mL de suspensão. Uma solução de NADPH foi preparada em tampão fosfato em uma concentração de 5 mM. As soluções estoque separadas de cada substrato foram preparadas em DMSO:**MeCN** (50:50 v/v), misturadas, e diluídas em tampão fosfato para obter uma solução única contendo cada substrato em cinco vezes sua concentração K_m experimentalmente determinada. A porcentagem de solvente orgânico atribuível à mistura de substrato na mistura de reação final foi de 1 % v/v.

[0254] A solução de substrato e suspensão de microssoma foram combinadas em uma razão em volume de 1:1, misturadas, e distribuídas em poços de reação de uma placa de PCR. O composto de teste individual ou soluções inibidoras combinadas em cada concentração foram adicionados aos poços e misturados por ciclos de aspiração-dispensa repetitivos. Para os controles ativos, solução tampão fosfato branca foi adicionada no lugar da solução do composto de teste. As misturas de reação foram deixadas equilibrar a 37 °C durante aproximadamente dois minutos

antes da adição de solução de NADPH para iniciar a reação, seguido por mistura com pipeta da mistura de reação. Dez minutos depois da adição de NADPH, as misturas de reação foram interrompidas com acetonitrila frio. As amostras foram misturadas através de agitação orbital durante aproximadamente um minuto e centrifugadas a 2900 RCF durante dez minutos. Uma porção do sobrenadante foi analisada através de HPLC em fase reversa/gradiente com detecção através de espectrometria de massas triplo-quadrupolo com ionização por eletrospray no modo íon positivo.

[0255] Os dados foram ajustados às curvas sigmoides dose-resposta e a potência inibitória de cada composto de teste foi determinada como seu valor IC₅₀.

Tabela 1. Resultados

Exemplo	CYP17 IC50*	CYP2C9*	CYP2C19*	CYP3A4*
1	0,18	39	33	57
2	0,96	33	5,5	23
3	0,22	12	19	23
4	0,51			
Cetoconazol	0,40	40	19	0,15

* Valores de CYP IC50 expressados em uM.

Incorporação como Referência

[0256] Os conteúdos de todas as referências (incluindo referências da literatura, patentes concedidas, pedidos de patente publicados, e pedidos de patente copendentes) citados por todo este pedido são expressamente incorporados como referência neste relatório.

Equivalentes

[0257] Aqueles habilitados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de verificar, usando não mais do que experimentação de rotina, diversos equivalentes das modalidades específicas da invenção descrita neste relatório. Pretende-se que tais equivalentes sejam abrangidos pelas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é 1-(6,7-Bis(difluorometóxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (3) ou sal do mesmo.

2. Uso do composto conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para tratar um indivíduo que sofre de ou é suscetível a um doença ou transtorno relacionado à metaloenzima, em que a doença ou transtorno é câncer, doença cardiovascular, doença inflamatória, doença infecciosa, doença metabólica, doença oftalmológica, doença do sistema nervoso central (CNS), doença urológica ou doença gastrointestinal.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou transtorno é câncer de próstata, câncer de mama, cânceres dependentes de andrógeno, cânceres dependentes de estrogênio, hiperplasia adrenal, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de padrão masculino, puberdade precoce, endometriose, mioma uterino, câncer uterino, mastopatia, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, acne, hiperandrogenismo ovariano funcional, hiperandrogenismo com anovulação crônica, hiperandrogenemia, adrenarca precoce, excesso adrenal ou de andrógenos, fibroides uterinas, doença inflamatória intestinal, psoríase, infecção fúngica sistêmica, onicomicose ou doença cardiovascular.

4. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que comprehende um composto conforme definido na reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.