



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

(11) PI 0309534-7 B1

(22) Data do Depósito: 22/04/2003

(45) Data de Concessão: 07/11/2017



(54) Título: DERIVADOS DE TRIAZOL COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE TAQUICININA, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 249/06; C07D 401/04; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 403/14; C07D 413/04; C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 487/04; C07D 498/04; A61K 31/4192; A61K 31/4196; A61K 31/422; A61K 31/427; A61K 31/4439; A61K 31/497; A61K 31/4985; A61K 31/501; A61K 31/5025; A61K 31/505; A61K 31/5377; A61K 31/541; A61P 25/00

(30) Prioridade Unionista: 26/04/2002 US 60/376,121

(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY

(72) Inventor(es): ALBERT KUDZOVI AMEGADZIE; KEVIN MATTHEW GARDINIER; ERIK JAMES HEMBRE; JIAN ERIC HONG; LOUIS NICKOLAUS JUNGHEIM; BRIAN STEPHEN MUEHL; DAVID MICHAEL REMICK; MICHAEL ALAN ROBERTSON; KENNETH ALLEN SAVIN

"DERIVADOS DE TRIAZOL COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE TAQUICININA, SEU USO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

[001] A presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I), composições dos mesmos, e um método de antagonizar o subtipo NK-1 do receptor de taquicinina que compreende administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I). Adicionalmente, a presente invenção se refere a processos para preparar os compostos de Fórmula I e intermediários dos mesmos.

Fundamentos da invenção

[002] Taquicininas são uma família de peptídeos que são amplamente distribuídos tanto no sistema nervoso central como no periférico. Estes peptídeos exercem diversos efeitos biológicos por meio das ações nos receptores de taquicinina. Até o presente, três destes receptores foram caracterizados, incluindo os subtipos NK-1, NK-2, e NK-3 do receptor de taquicinina.

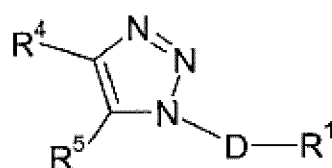
[003] O papel do subtipo NK-1 do receptor em numerosos distúrbios do sistema nervoso central e do periférico foram cuidadosamente demonstrados na técnica. Por exemplo, acredita-se que receptores NK-1 desempenham um papel na depressão, ansiedade, e regulação central de diversas funções autonômicas, e também cardiovasculares e respiratórias. Acredita-se que receptores NK-1 na medula espinhal desempenham um papel na transmissão de dor, especialmente a dor associada com enxaqueca e artrite. Na periferia, ativação do receptor NK-1 tem sido implicada em numerosos distúrbios, incluindo diversos distúrbios inflamatórios, asma, e distúrbios do trato gastrointestinal e geniturinário.

[004] Há um reconhecimento cada vez mais amplo de que antagonistas seletivos do receptor NK-1 poderiam provar sua utilidade no

tratamento de muitas doenças do sistema nervoso central e do periférico. Embora muitos destes distúrbios estejam sendo tratados com novas drogas, ainda há muitas desvantagens associadas com tratamentos existentes. Por exemplo, a classe mais nova de antidepressivos, inibidores seletivos de reabsorção de serotonina (SSRIs: *selective serotonin reuptake inhibitors*), são cada vez mais prescritos para o tratamento de depressão; contudo, SSRIs apresentam numerosos efeitos colaterais, incluindo náusea, insônia, ansiedade, e disfunção sexual. Isto poderia afetar significativamente a taxa de adesão do paciente. Como outro exemplo, tratamentos atuais para êmese e náusea induzidas por quimioterapia, como os antagonistas do receptor 5-HT₃, são ineficazes no gerenciamento de êmese prolongada. O desenvolvimento de antagonistas do receptor NK-1 incrementará, portanto, a capacidade de tratar referidos distúrbios de maneira mais efetiva. Assim, a presente invenção proporciona uma classe de antagonistas não-peptídicos, potentes, do receptor NK-1, composições compreendendo estes compostos, e métodos de utilizar os compostos.

Breve sumário da invenção

[005] Esta invenção proporciona compostos de Fórmula I:



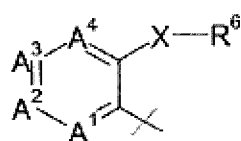
(I)

[006] D é a alcano-diila C₁-C₃;

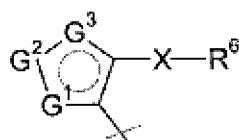
[007] R¹ é fenila,

[008] que é opcionalmente substituído por de um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, ciano, difluorometila, trifluorometila, e trifluorometóxi;

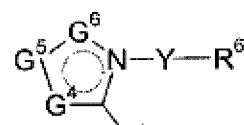
[009] R⁴ é um radical selecionado do grupo que consiste de:



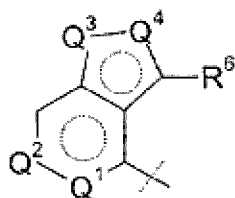
(IA)



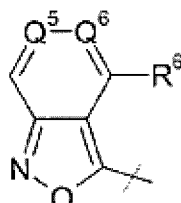
(IB)



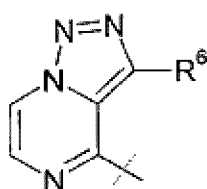
(IC)



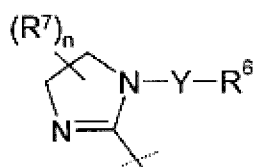
(ID)



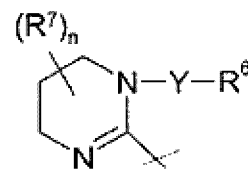
(IE)



(IF)



(IG)



(IH)

em que

-A¹-A²-A³-A⁴-, juntamente com os átomos a que estão ligados, formam um anel aromático carbocíclico ou heterocíclico em que cada um de A¹, A², A³, e A⁴ é independentemente -CR⁸- ou nitrogênio, sendo que pelo menos um de A¹, A², A³, e A⁴ precisa ser -CR⁸-;

-G¹-G²-G³-, juntamente com os átomos a que estão ligados, formam um anel aromático heterocíclico em que cada um de G¹, G², e G³ é independentemente -CR⁸-, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, sendo que apenas um de G¹, G², e G³ pode ser oxigênio ou enxofre;

-G⁴-G⁵-G⁶-, juntamente com os átomos a que estão ligados, formam um anel aromático heterocíclico em que cada um de G⁴, G⁵, e G⁶ é independentemente -CR⁸-, ou nitrogênio;

cada R⁸ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halo, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄ substituída, cicloalquila C₃-C₆, -NR¹²R¹³, trifluorometila, e trifluorometóxi;

R¹² e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, al-

quila C₁-C₄, ou -C(O)-CH³, ou R¹² e R¹³, juntamente com o nitrogênio a que estão ligados, formam um anel com de 4-7 membros;

Q¹, Q², Q⁵, e Q⁶ são, cada um, independentemente -CH-, ou nitrogênio;

Q³ e Q⁴ são, cada um, independentemente oxigênio ou nitrogênio, sendo que pelo menos um de Q³ e Q⁴ precisa ser nitrogênio;

R⁶ é alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₆, fenila, ou piridila, sendo que fenila ou piridila é opcionalmente substituído por de um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, ciano, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, trifluorometila, trifluorometóxi, morfolino, e NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ e R¹⁵ são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₄, ou R¹⁴ e R¹⁵, juntamente com o nitrogênio a que estão ligados, formam um anel com 4-7 membros;

X é uma ligação, alcano-diila C₁-C₃, -CH(OH)-, -C(O)-, -O-, -S(O)p-, ou -C=N-OR⁹-;

p é 0, 1, ou 2;

R⁹ é hidrogênio, alquila C₁-C₄, ou benzila;

Y é uma ligação, alcano-diila C₁-C₃, ou -C(O)-;

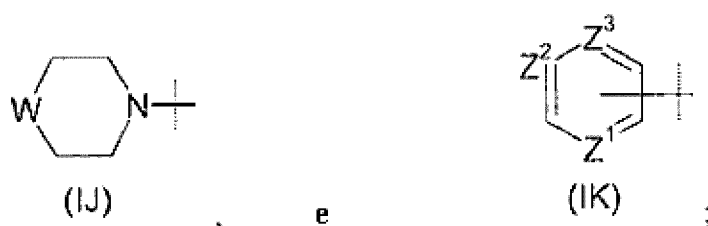
n é 0, 1, ou 2;

cada R⁷ é independentemente alquila C₁-C₄;

R⁵ é hidrogênio, halo, trifluorometila, alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₆, furila, tienila, pirrolila, imidazolila, -NR¹⁶R¹⁷, piridilóxi, fenila, fenóxi, feniltio, anilino,

sendo que o grupo fenila, fenóxi, feniltio, ou anilino, pode ser opcionalmente substituído no anel fenila por um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, e -S(O)q(alquila C₁-C₄),

ou um radical selecionado do grupo que consiste de:



em que

W é uma ligação, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$, ou $-\text{S}(\text{O})_g-$;

g é 0, 1, ou 2;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1 - C_4 , acetila, fenila, benzila, e $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

Z^1 , Z^2 , e Z^3 são, cada um, independentemente $-\text{CH}-$ ou nitrogênio;

R^{16} e R^{17} são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 ; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[010] Os compostos de Fórmula I são antagonistas do receptor de taquicininas. Especificamente, os compostos de Fórmula I são antagonistas do subtipo NK-1 do receptor de taquicininina. Devido ao fato de estes compostos inibirem os efeitos fisiológicos associados com um excesso de taquicinininas, os compostos são úteis no tratamento de numerosos distúrbios relacionados com a ativação do receptor de taquicininina. Estes distúrbios incluem: ansiedade, depressão, psicose, e esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; distúrbios neurodegenerativos, como demência, incluindo demência senil do tipo Alzheimer, doença de Alzheimer, demência associada com AIDS, e síndrome de Down; doenças desmielinizantes, como esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica e outros distúrbios neuropatológicos, como neuropatia periférica, neuropatia diabética e induzida por quimioterapia, e neuralgias pós-herpéticas e outras neuralgias; doenças agudas e crônicas obstrutivas das vias aéreas, como síndrome do sofrimento respiratório em adultos, broncopneumonia, broncoespasmo, bronquite crônica, "drivercough", e asma; doenças inflamatórias, como doença intestinal

inflamatória, psoríase, fibrosite, osteoartrite, e artrite reumatóide; distúrbios do sistema musculoesquelético, como osteoporose; alergias, como eczema e rinite; distúrbios de hipersensibilidade, como urticária (hera venenosa); doenças oftálmicas, como conjuntivite, conjuntivite venal, e análogos; doenças cutâneas, como dermatite de contato, dermatite atópica, urticária, e outras dermatites eczematóides; distúrbios de dependência, como alcoolismo; distúrbios somáticos relacionados com estresse; distrofia simpática reflexa, como síndrome do ombro/mão; distúrbios distímicos; reações imunológicas adversas, como rejeição de tecidos transplantados e distúrbios relacionados com amplificação ou supressão imunológica, como lúpus eritematoso sistêmico; distúrbios gastrointestinais ou doenças associadas com o controle neuronal das vísceras, como colite ulcerativa, doença de Crow e síndrome do intestino irritável; distúrbios da função da bexiga, como incontinência e hiperreflexia do detrusor da bexiga; aterosclerose; fibrose e doenças do colágeno, como escleroderma e fasciolíase eosinofílica; sintomas irritativos de hipertrofia prostática benigna; distúrbios associados com pressão sangüínea, como hipertensão; ou distúrbios do fluxo sangüíneo causados por vasodilatação e doenças vasoespásticas, como angina, enxaqueca, e doença de Reynaud; êmese, incluindo êmese e náusea induzida por quimioterapia; e dor ou nocicepção, por exemplo, aquela atribuível a, ou associada com, qualquer uma das condições precedentes.

[011] Em uma concretização, esta invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende, como um ingrediente ativo, um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[012] Em uma concretização adicional, a presente invenção se refere a um método de preparar um composto representado pela Fór-

mula I, e seus intermediários.

[013] Em outra concretização, a presente invenção proporciona um método de antagonizar seletivamente um receptor NK-1 mediante o contato do receptor com um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[014] Em outra concretização, esta invenção proporciona métodos de tratar uma condição associada com um excesso de taquicardias, que compreende: administrar a um paciente que disto necessita, uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Ou seja, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I, ou uma composição farmacêutica do mesmo, para o tratamento de um distúrbio associado com um excesso de taquicardias.

[015] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de uma droga para antagonizar o receptor NK-1. Assim, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de uma droga para o tratamento de um distúrbio associado com um excesso de taquicardias por meio do método descrito acima.

[016] Dos distúrbios listados acima, são importantes a depressão, ansiedade, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, vômito, dor, asma, doença intestinal inflamatória, síndrome do intestino irritável, e dermatite. Destes distúrbios, depressão e ansiedade são particularmente importantes.

[017] Assim, em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar distúrbio depressivo importante, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[018] Em outra concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar distúrbio da ansiedade generalizada, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[019] Em outra concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar distúrbio do pânico, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[020] Em outra concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar distúrbio compulsivo obsessivo, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[021] Em outra concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar fobia social, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Descrição detalhada da invenção

[022] Os termos e abreviaturas usados nas preparações e nos exemplos têm seus significados normais a não ser que indicado de outra forma. Por exemplo "°C" se refere a graus Celcius; "N" se refere a normal ou normalidade; "mol" se refere a mol ou moles; "eq." se refere a equivalente; "g" se refere a grama ou gramas; "L" se refere a litro ou litros; "M" se refere a molar ou molaridade; "salmoura" se refere a uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio; "MS" se refere a espectrometria de massa; "RMN" se refere a espectroscopia de ressonância magnética nuclear; "TLC" se refere a cromatografia de camada

fina; "ACN" se refere a acetonitrila; "DMF" se refere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refere a dimetilsulfóxido; "Et₂O" se refere a éter de dietila; "EtOAc" se refere a acetato de etila; "MeOH" se refere a metanol; "EtOH" se refere a etanol; "iPrOH" se refere a isopropanol; "TEA" se refere a trietilamina; "TFA" se refere a ácido trifluoroacético; "THF" se refere a tetraidrofuano.

[023] Como usado aqui, o termo "alquila C₁-C₄" se refere a cadeias alifáticas saturadas, monovalentes, retas ou ramificadas, de 1 a 4 átomos de carbono e inclui, embora sem limitação aos listados a seguir, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, e ter-butila. O termo "alquila C₁-C₄" inclui em sua definição o termo "alquila C₁-C₃".

[024] O termo "alquila C₁-C₄ substituída" se refere a uma cadeia alifática, saturada, monovalente, reta ou ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, conforme abrangida pela definição de alquila C₁-C₄ acima, que é ainda mais substituída em qualquer um dos átomos de carbono por um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de hidróxi, oxo, halo, alcóxi C₁-C₄, alcoxicarbonila C₁-C₄, =N(OH), morfolino, e -NR^aR^b, em que R^a é H ou alquila C₁-C₄, R^b é H, alquila C₁-C₄, ou -C(O)-CH₃, ou R^a e R^b, juntamente com o N a que estão ligados, formam um anel com de 4-7 membros. Anéis de 4-7 membros do tipo referido incluem, embora sem limitação aos listados a seguir, pirrolidinila, e piperidino.

[025] "Alcano-diila C₁-C₃" se refere a cadeia alifática saturada, divalente, reta ou ramificada de 1 a 3 átomos de carbono e inclui, embora sem limitação aos listados a seguir, metileno, etileno, etano-1,1-diila, propano-1,1-diila, propano-1,2-diila, propano-1,3-diila, e propano-2,2-diila.

[026] "Alcóxi C₁-C₄" representa uma cadeia alquila reta ou ramificada apresentando de um a quatro átomos de carbono ligados a um átomo de oxigênio. Grupos alcóxi C₁-C₄ típicos incluem metóxi, etóxi,

propóxi, isopropóxi, butóxi, ter-butóxi, e análogos. O termo "alcóxi C₁-C₄" inclui em sua definição o termo "alcóxi C₁-C₃".

[027] "Cicloalquila C₃-C₆" representa uma estrutura de anel hidrocarboneto saturado contendo de três a seis átomos de carbono. Grupos cicloalquila C₃-C₆ típicos incluem ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, e análogos.

[028] "Halo", "halogênio", e "halogeneto" representam um átomo de cloro, flúor, bromo ou iodo. Halogênios preferidos incluem cloro e flúor.

[029] "Alcoxycarbonila C₁-C₄" representa uma cadeia alcóxi C₁-C₄ reta ou ramificada, como definido acima, que é ligada via o átomo de oxigênio do alcóxi à porção carbonila. Grupos alcoxycarbonila C₁-C₄ típicos incluem metoxycarbonila, etoxycarbonila, propoxycarbonila, isopropoxycarbonila, butoxycarbonila, t-butoxycarbonila e análogos.

[030] O termo "Pg" se refere a um álcool, carboxila, ou grupo protetor de amino. Grupos protetores típicos incluem tetraidropiranila (TAP), silanos, como trimetilsilano (TMS), ter-butildimetilsilano (TBDMS), e ter-butildifenilsilano (TBDPS), metoximetila (MOM), benzila (En), p-metoxibenzila, formila, acetila (Ac), e ter-butoxycarbonila (t-BOC). Grupos protetores de carboxila típicos podem incluir metila, etila, e ter-butila. A seleção de o uso de grupos protetores é bem conhecida e considerada na técnica. Ver por exemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience); *Protecting Groups*, Philip J. Kocienski, Thieme Medical Publishers, Inc.: New York 1994, capítulos 2, 4, 6.

[031] Compreende-se que quando R⁶ é piridila, o radical pode ser um piridin-2-ila, piridin-3-ila, ou piridin-4-ila. Quando R⁵ é furila ou tienila, o radical pode ser ligado na posição 2 ou 3 do radical. Quando R⁵ é pirrolila, ou imidazolila, o radical pode ser ligado na posição 1, 2, ou 3 do radical.

[032] Os compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros. As denominações de Cahn-Prelog-Ingold de (R)- e (S)- e as denominações de L- e D- para estereoquímica relativamente aos isômeros de gliceraldeído são usados aqui referindo a isômeros específicos. Os estereoisômeros específicos podem ser preparados por meio de síntese estereoespecífica ou podem ser separados e recuperados por meio de técnicas conhecidas na técnica, como cromatografia sobre fases estacionárias quirais, e recristalização fracional de sais de adição formados por reagentes usados para aquela finalidade. Métodos úteis de separar e recuperar estereoisômeros específicos são conhecidos na técnica e descritos em E.L. Eliel e S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley-Interscience 1994), e J. Jacques, A. Collet, e S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, e Resolutions*, Wiley-Interscience 1981). Compreende-se que a presente invenção considera todos os enantiômeros e misturas de enantiômeros, incluindo racemizados.

[033] A pessoa versada na técnica perceberá que compostos da presente invenção podem existir como tautômeros. Compreende-se que formas tautoméricas dos compostos de Fórmula (1) também são abrangidas na presente invenção.

[034] Esta invenção inclui os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I. Um composto desta invenção pode apresentar um grupo funcional suficientemente básico que poder reagir com qualquer um de uma quantidade de ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmacologicamente aceitável.

[035] O termo "sal farmacologicamente aceitável" como usado aqui, se refere a um sal de um composto da Fórmula I acima. Deve-se reconhecer que o contra-íon particular que forma uma parte de qualquer sal desta invenção usualmente não tem natureza crítica, desde que o sal como um todo seja farmacologicamente aceitável e desde

que o contra-íon não contribua para qualidades indesejadas do sal como um todo.

[036] O composto de Fórmula I e os intermediários aqui descritos formam sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitável com uma ampla variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos e incluem os sais fisiologicamente aceitáveis que são frequentemente usados na química farmacêutica. Referidos sais também são parte desta invenção. Um sal de adição farmacêuticamente aceitável é formado a partir de um ácido farmacêuticamente aceitável, como bem se sabe na técnica. Sais do tipo referido incluem os sais farmacêuticamente aceitáveis listados no Journal of Pharmaceutical Science, 66 2-19 (1977), que são conhecidos da pessoa versada. Ácidos inorgânicos típicos usados para formar sais do tipo referido incluem clorídrico, hidrobromico, hidroiodico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, e análogos. Também é possível utilizar sais derivados de ácidos orgânicos, como ácidos alifáticos mono- e dicarboxílicos, ácidos alcanóicos substituídos por fenila, ácidos hidroxialcanóico e hidroxialcanodióico, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos. Referidos sais farmacêuticamente aceitáveis incluem portanto acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, brometo, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4 dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidoximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebaceato, succinato, suberato, benzenossulfonato, p-bromobenzenossulfonato, clorobenzenossulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-

sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenossulfonato, xilenossulfonato, tartarato, e análogos.

[037] Como usado aqui, o termo "paciente" se refere a um mamífero que é acometido de um ou mais distúrbios associados com excesso de taquicininas. Porquinhos-da-Índia, cães, gatos, ratos, cavalos, gado, ovelhas, e humanos são exemplos de mamíferos abrangidos pelo significado do termo. Deve-se considerar que o paciente mais preferido é um humano. Compreende-se também que esta invenção se refere especificamente à inibição dos receptores NK-1 de mamíferos.

[038] Alguém versado na técnica perceberá que poderá afetar os distúrbios tratando um paciente presentemente acometido dos distúrbios ou tratando profilaticamente um paciente acometido dos distúrbios com uma quantidade efetiva do composto de Fórmula I. Assim, os termos "tratamento" e "tratar" devem referir-se a todos os processos em que pode haver uma diminuição de taxa, interrupção, parada, controle, ou cessação da progressão dos distúrbios aqui descritos, e devem incluir tratamento profilático de referidos distúrbios, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas do distúrbio.

[039] Como usado aqui, o termo "quantidade efetiva" de um composto de Fórmula I se refere a uma quantidade que é efetiva para tratar os distúrbios aqui descritos.

[040] Como com qualquer grupo de compostos farmacologicamente ativos, alguns grupos são preferidos no que se refere à sua aplicação final. Concretizações preferidas da presente invenção são discutidas abaixo.

[041] Compostos preferidos são aqueles em que R^4 é um radical de Fórmula (IA), (IB), ou (IC). O grupo R^4 mais preferido é um radical de Fórmula (IA).

[042] Concretizações preferidas da presente invenção quando R^4 é um radical de Fórmula (IA) são dados abaixo:

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$ é $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$.

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$ é $-N-N-CR^8-CR^8-$.

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$ é $-N-CR^8-N-CR^8$

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$ é $-N-CH-CH-CR^8-$ (e) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ é $-N-N-CH-CR^8-$ (f) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ é $-N-CH-N-CR^8-$ (g) R^8 é hidrogênio.

(h) R^8 é $NR^{12}R^{13}$

R^{12} e R^{13} são, cada um, hidrogênio.

(j) R^1 é fenila substituído por dois substituintes selecionados do grupo que consiste de halo e trifluorometila.

(k) R^1 é 3,5-bis-trifluorometil-fenila

(l) R^5 é um radical de Fórmula (IK) em que Z^2 é nitrogênio.

(m) R^5 é fenila.

(n) R^5 é piridin-4-ila.

(o) R^5 é piridin-3-ila.

(p) X é $C(O)-$.

(q) X é alcano-diila C_1-C_3 .

(r) R^6 é fenila, que é opcionalmente substituído por de um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, ciano, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , trifluorometila, trifluorometóxi, morfolina, e $NR^{14}R'S$.

(s) R^6 é 2-cloro-fenila.

(t) Compostos preferidos em que R^4 é um radical de Fórmula (IA) incluem: {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona, {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona, {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona, {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-

4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-fenil-metanona, {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il] piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona, (2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-fluoro-fenil)-metanona, {3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-2-il)-(2-cloro-fenil)-metanona, e {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanol.

[043] Concretizações preferidas da presente invenção em que R^4 é um radical de Fórmula (IB) são dadas abaixo.

$-G^1-G^2-G^3-$ é $N-O-CR^8-$.

$-G^1-G^2-G^3-$ é $-O-N-CR^8-$.

R^8 é um alquila C_1-C_4 substituído.

R^1 é fenila substituído por dois substituintes selecionados do grupo que consiste de halo e trifluorometila.

R^1 é 3,5-bis-trifluorometil-fenila

R^5 é um radical de Fórmula (IK) em que Z^2 é nitrogênio.

R^5 é fenila.

R^5 é piridin-4-ila.

R^5 é piridin-3-ila.

X é -C(O)-.

X é alcano-diila C_1-C_3 .

R^6 é fenila, que é opcionalmente substituído por de um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, ciano, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , trifluorometila, trifluorometóxi, morfolina, e $NR^{14}R^{15}$.

R^6 é 2-cloro-fenila.

[044] Compostos preferidos em que R^4 é um radical de Fórmula (IB) incluem: [3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona, e [3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona.

[045] Concretizações preferidas da presente invenção em que R^4 é um radical de Fórmula (IC) são dadas abaixo.

$-G^4-G^5-G^6-$ é -N-N-CR⁸- ou -N-N-N-.

R^8 é um alquila C_1-C_4 substituído.

R^1 é fenila substituído por dois substituintes selecionados do grupo que consiste de halo e trifluorometila.

R^1 é 3,5-bis-trifluorometil-fenila.

R^5 é um radical de Fórmula (IK).

R^5 é fenila.

Z^2 é nitrogênio.

R^5 é um radical de Fórmula (IJ), em que W é -O- ou -NR¹¹-

(i) R^{11} é alquila C_1-C_4 .

Y é uma ligação.

Y é alcano-diila C_1-C_3 .

R^6 é fenila, que é opcionalmente substituído por de um a

três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, ciano, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, trifluorometila, trifluorometóxi, morfolina, e NR¹⁴R¹⁵

R⁶ é 2-cloro-fenila.

[046] A pessoa versada considerará que é possível selecionar concretizações preferidas adicionais mediante combinação das concretizações preferidas acima, ou com referência aos exemplos dados aqui.

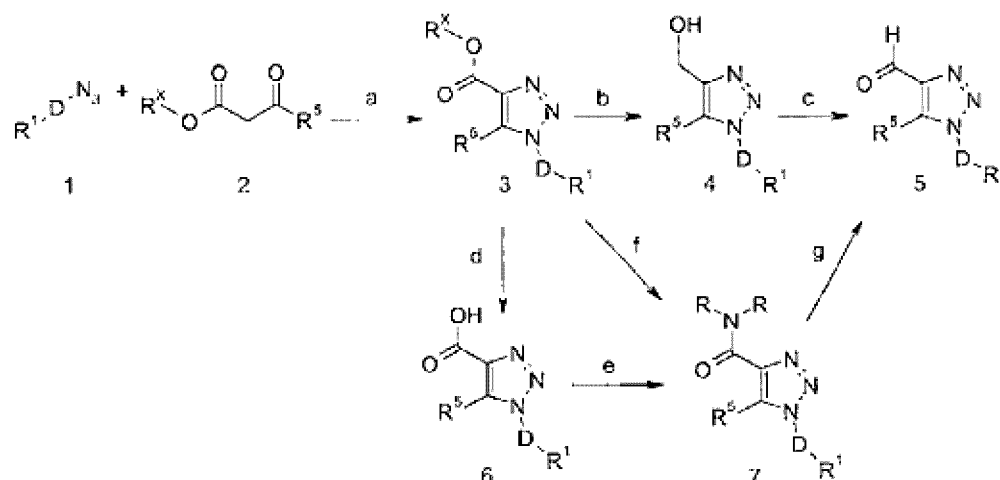
Esquemas

[047] Os compostos aqui divulgados podem ser preparados de acordo com os esquemas e exemplos a seguir. Os exemplos não deveriam de forma alguma ser compreendidos como limitando a forma como os compostos são preparados.

[048] A pessoa versada na técnica perceberá que a introdução de determinados substituintes criará assimetria nos compostos de Fórmula (1). A presente invenção considera todos os enantiômeros e misturas de enantiômeros, incluindo racemizados. Pse refere que os compostos da invenção contendo centros quirais sejam enantiômeros simples.

[049] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por meio de uma variedade de procedimentos, alguns dos quais são ilustrados nos Esquemas abaixo. Alguém com prática na técnica haverá de reconhecer que as etapas individuais nos esquemas a seguir podem ser variadas de forma a proporcionar os compostos de Fórmula (I). A ordem particular das etapas requeridas para produzir os compostos de Fórmula (I) é dependente do composto particular que está sendo sintetizado, do composto de partida, e da labilidade relativa das porções substituídas.

Esquema 1:



[050] No Esquema 1, os compostos triazol de Fórmula (3) são formados reagindo-se um beta ceto éster de Fórmula (2), como um beta ceto alquila C1-C6 ou benzil éster, com uma azida de Fórmula (1). Referidas formações de anel são bem conhecidas e apreciadas na técnica. Ver Savini *et al.*, *Farmaco* (1994) 49(5): 363-370; Martini *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1985) 77(11): 977-980; Sun *et al.*, *Magn. Reson. Chem.* (1998) 36(6): 459-460; Settimo, *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* (1983) 38(10): 725-737; Olesen *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1984)21: 1603-1608; L'abbe *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96(10): 823-524; Julino *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1998)10: 1677-1684; Mamedov *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd.* (tradução inglesa) (1993) 29(5): 607-611; Wender *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (1987) 28(49): 6125-6128; Freitas *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32(2): 457-462; Cottrell *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1991) 28(2): 301-304. O produto de Fórmula (3) pode ser isolado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas na técnica, como precipitação, filtração, extração, evaporação, trituração, cromatografia, e recristalização.

[051] Azidas de Fórmula (1) são comercialmente obteníveis ou podem ser sintetizadas a partir dos derivados de halogeneto ou éster de sulfonato correspondentes por meio de reação com uma fonte de azida, como NaN_3 , LiN_3 , ou azida de tetrabutyl amônio (Bu_4NN_3), sendo

que NaN_3 é preferido em uma mistura de solvente adequada como DMSO e água.

[052] Alternativamente, a pessoa versada na técnica também perceberá que é possível utilizar um derivado de malonato na reação da etapa a, em lugar de um beta ceto éster. Ambos os malonatos e os beta ceto ésteres são bem conhecidos e considerados na técnica. Ver Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Zanirato, Z "Mastering β -Keto Esters," Chem. Rev. 1995, 95, 1065-1114.

[053] Quando se seleciona malonatos de dialquila como o reagente de partida, R^5 no produto resultante de Fórmula (3) é um grupo hidroxila. O grupo hidroxila pode ser facilmente convertido ao intermediário de halogeneto correspondente. Este tipo de transformação é bem conhecido e considerado na técnica. Ver Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M. J. Chem. Soc., Perkin I, 1982, 627-630.

[054] Etapa b ilustra a redução de éster do ácido 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico de Fórmula (3) dando um 1H-1,2,3]triazol-4-il-metanol de Fórmula (4). Referidas etapas de redução são bem conhecidas e consideradas na técnica. Ver Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2ª Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp. 1117-1120.

[055] Em uma variação da etapa b, o éster do ácido 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico de Fórmula (3) pode ser reduzido com um agente redutor apropriado, como boroidreto de sódio, hidreto de lítio alumínio, boroidreto de lítio, ou hidreto de alumínio de diisobutila, sendo que boroidreto de sódio é o agente redutor preferido. Referidas reduções são geralmente realizadas em um solvente, como MeOH, EtOH, iPrOH, THF, tolueno, cloreto de metileno, ou misturas dos mesmos. O solvente preferido é etanol absoluto. O produto pode ser isolado e purificado por meio de técnicas descritas acima.

[056] A oxidação de um grupo alquila-hidróxi de Fórmula (4) é

bem conhecida na técnica. Um exemplo representativo é mostrado na etapa c, em que o 1H-(1,2,3)triazol-4-il-metanol de Fórmula (4) pode ser oxidado reagindo-se o mesmo com um agente oxidante apropriado, como óxido de manganês. Outros agentes oxidantes incluem complexo de trióxido de enxofre de piridina, 1,1,1-triacetóxi-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (reagente de Dess-Martin), clorocromiato de piridínio, dicromato de piridínio, e perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP) catalítico com N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) como um co-oxidante. Os aldeídos de fórmula (5) podem ser isolados por meio de técnicas descritas acima.

[057] Hidrólise dos ésteres de carboxila de Fórmula (3) para dar os ácidos carboxílicos correspondentes de Fórmula (6) é uma reação bem conhecida. Ver Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp. 1959-1968. Por exemplo, um éster apropriado de Fórmula (3) é dissolvido em um solvente apropriado, como metanol ou dioxano e água, e tratado com uma base adequada, como NaOH ou LiOH, dando um composto de Fórmula (6).

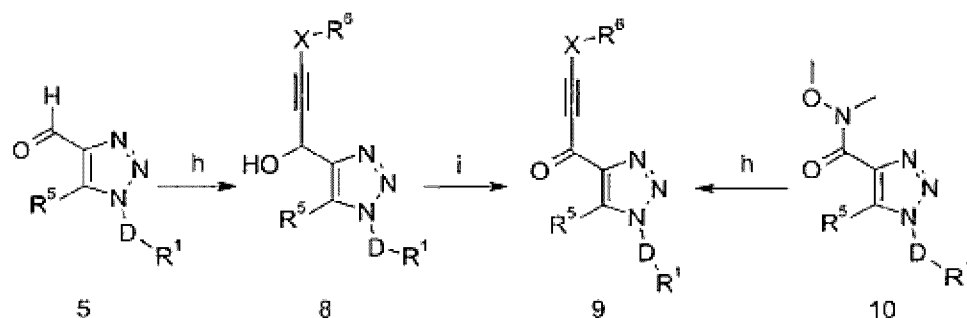
[058] A reação da etapa e, em que um ácido carboxílico, como aquele de Fórmula (6), é acoplado com uma amina apropriada, em condições de acoplamento de peptídeos convencionais, é bem conhecida pela pessoa versada. Especificamente, a amina e o ácido carboxílico são acoplados na presença de um reagente de acoplamento de peptídeo, opcionalmente na presença de um catalisador. Reagentes de acoplamento de peptídeos adequados incluem N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-dícicloexilcarbodiimida (DCC), cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), e 1-(3-(1-pirrolidinil)propil)-3-etilcarbodiimida (PEPC). Catalisadores adequados para a reação de acoplamento incluem N,N-[dimetil]-4-aminopiridina (DMAP). Reações de acoplamento do tipo referido são bem conheci-

das e consideradas na técnica. Ver Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp. 1941-1949.

[059] Alternativamente, um composto de Fórmula (6) pode ser convertido a um derivado de cloreto de ácido, de preferência por meio de reação com cloreto de oxalila e DMF, e usado para acilar a amina apropriada dando um composto de Fórmula (7). Referidas reações de acilação são bem conhecidas e consideradas na técnica. Ver Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp. 1929-1930. O produto pode ser isolado e purificado por meio de técnicas descritas acima.

[060] Alguém versado na técnica também poderia considerar a formação das amidas de Fórmula (7) por meio de conversão direta do éster de carboxila de Fórmula (3) através do uso de um reagente de trialquil alumínio com uma amina apropriada ou por meio do uso de uma amida de magnésio para dar compostos de Fórmula (7). Fórmula (7) pode ser submetida adicionalmente a redução, etapa g, por meio de tratamento de um agente de reação apropriado, como hidreto de diisobutil alumínio, hidreto de lítio alumínio ou um complexo de sulfeto de metil borano para dar aldeídos de Fórmula (5). Ver Larock, R., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed. Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 1269-1271.

Esquema 2

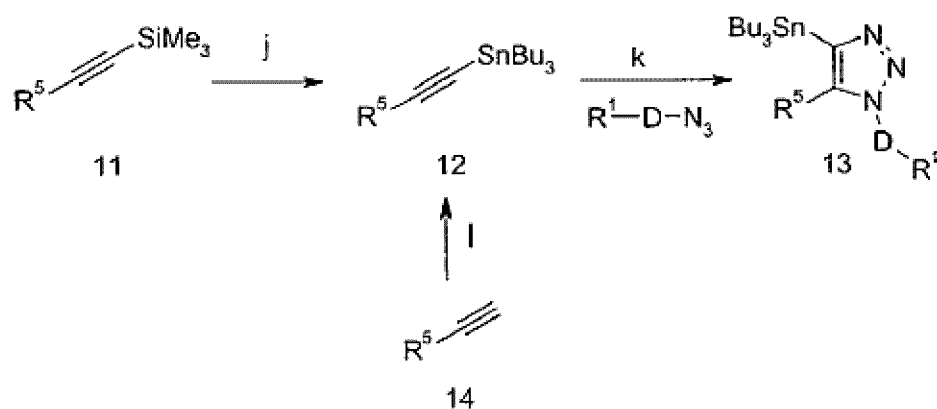


[061] As alquinil-cetonas de Fórmula (9) podem ser sintetizadas a partir dos aldeídos de Fórmula (5) (ver Esquema 1) ou dos derivados

de N-metil-N-metoxiamida de Fórmula (10).

[062] Etapa h ilustra a adição de um ânion alquinila a um aldeído de Fórmula (5) ou uma N-metil-N-metoxiamida de Fórmula (9). O ânion alquinila é gerado por meio de tratamento do alquino apropriado com uma base adequada, como metil lítio, n-butil lítio, ter-butil lítio, diisopropilamina de lítio, preferivelmente brometo de metil- ou etil-magnésio. Quando os aldeídos de Fórmula (5) são usados, o intermediário de hidróxi, Fórmula (8), pode ser oxidado dando a cetona de Fórmula (9). Reações do tipo referido são bem conhecidas na técnica. Ver Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 1234-1246: Alternativamente, quando os derivados de N-metil-N-metoxiamida de Fórmula (10) são usados, obtém-se diretamente compostos de Fórmula (9).

Esquema 3



[063] Estananos de Fórmula (13) podem ser preparados a partir da reação de uma azida apropriada, Fórmula (1), com um estanil-acetileno apropriado de Fórmula (12). Os reagentes são combinados em um solvente adequado, como benzeno, clorofórmio, THF, preferivelmente tolueno, e aquecidos até a reação completar-se. O composto de Fórmula (13) é isolado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas na técnica e descritas acima.

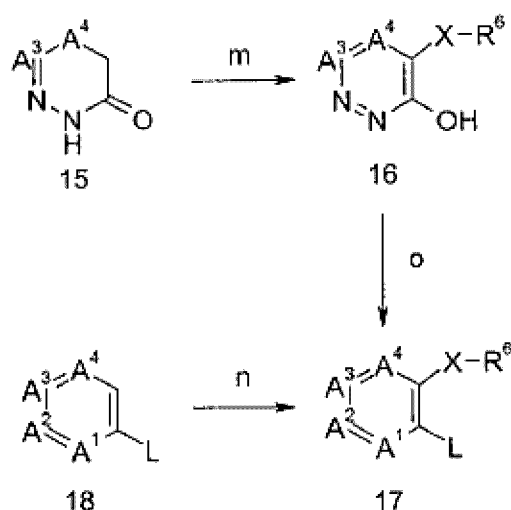
[064] Os estanil-acetilenos de Fórmula (12) são facilmente disponíveis a partir de fontes comerciais ou podem ser preparados a partir

de compostos de Fórmula (11) ou (14). Um composto de Fórmula (11) pode ser dissolvido em um solvente apropriado, como THF, seguido da adição de óxido de bis(tributil)estanho e de um agente dessililador apropriado, como TBAF (fluoreto de tetrabutyl amônio), ou trimetilsilanoato de potássio. Alternativamente, o composto de Fórmula (12) é preparado dissolvendo-se um alquino em um solvente apropriado, referida como éter ou THF, a -15 até -10°C. Adiciona-se a esta mistura $n\text{BLi}$, seguido de cloreto de tributil-estanho. O composto de Fórmula (12) pode ser usado diretamente ou isolado e purificado por meio de técnicas descritas acima.

[065] A formação de vários estanil-acetilenos de Fórmula (12) foram descritos em outros lugares. Por exemplo, ver WO 00/51614; WO 00/01702; WO 98/46228; Lambert *et al.*, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 (2001) 6: 964-974; Yamamoto *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1991) 12: 3253-7; Zhou *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1991)11: 2827-30; Warner *et al.*, J. Org. Chem. (1994), 59(19): 5822-23; e Jacobi *et al.*, Journal of the American Chemical Society (2000), 122(18): 4295-4303.

[066] Os silil-acetilenos de Fórmula (11) são facilmente obteníveis de fontes comerciais. Alternativamente, a pessoa versada reconhecerá que compostos de Fórmula (11) podem ser preparados reagindo-se um composto de halogeneto de alquila apropriado com trimetilsilil-acetileno dando a silil-alina. A reação prossegue na presença de iodeto de cobre e de um catalisador de paládio, como diclorobis(trifenil-fosfino)paládio (II). Outros catalisadores vantajosos incluem $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

Esquema 4



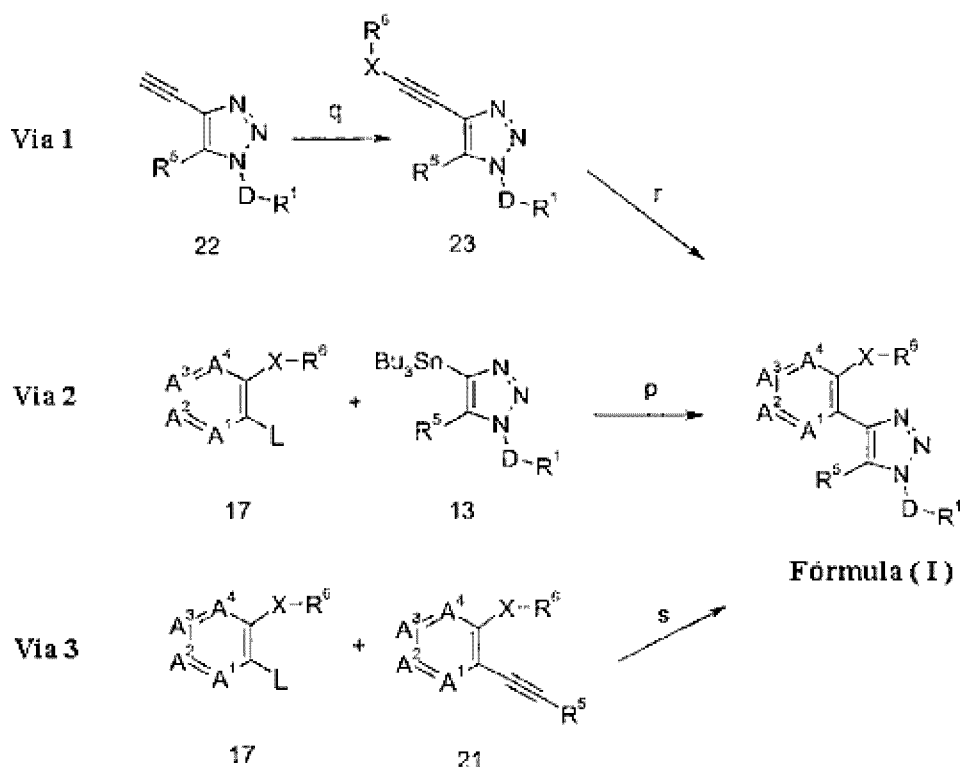
[067] Para preparar o composto de Fórmula (17), em que L pode ser um halogeneto, trimetilsilila (TMS) ou sulfonato de trifluorometano (triflato), de preferência um brometo, um heteroarila de Fórmula (18) é tratado com uma base adequada, como amida de diisopropil lítio LDA (*lithium diisopropyl amide*) ou tetrametilpiperidina de lítio, LiTMP (*lithium tetramethylpiperidine*), em um solvente adequado, como éter, ou de preferência THF, e depois reagido com um aldeído comercialmente obtenível, etapa n, dando o heteroarila substituído de Fórmula (17), em que X é $-CH(OH)-$. Compostos de Fórmula (17) podem ser isolados e purificados por meio de técnicas descritas acima.

[068] Alternativamente, para compostos de Fórmula (17) em que A^2 e A^4 são ambos nitrogênio, a 5-bromopirimidina de Fórmula (18) e um aldeído comercialmente obtenível são dissolvidos em um solvente adequado, como éter, e aquecidos ao refluxo. Adiciona-se uma base apropriada, como LDA dando o composto de Fórmula (17), que pode ser isolado e purificado por meio de técnicas descritas acima. Ver a referência: Kress, T. J., J. Org. Chem., 1979, 44(13), 2081-2082. Alguém versado na técnica poderia considerar o uso de um composto dissulfeto substituído apropriado, da forma $R^6-X-X-R^6$, em lugar de um aldeído, de forma a também dar compostos de Fórmula (17), em que X é um enxofre.

[069] Compostos de Fórmula (17) em que X é -CH(OH)- podem ser oxidados por meio de técnicas bem conhecidas no estado da técnica dando uma cetona de Fórmula (17), em que X é -C(O)-. Por exemplo, o álcool pode ser dissolvido em um solvente adequado, como tolueno ou CH₂Cl₂, seguido da adição de MnO₂. A cetona pode ser isolada e purificada por meio de técnicas que são bem conhecidas na técnica. De uma maneira geral reconhece-se que é possível utilizar outras condições oxidantes dando o composto de Fórmula (17), em que X é -C(O)-. Por exemplo, é possível obter oxidação por meio do uso de periodinano de Dess-Martin. Outras condições de oxidação são bem conhecidas na técnica. Ver Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 1234-1246.

[070] Como mostrado na etapa m, cetonas de Fórmula (17) em que A¹ e A² são ambos nitrogênio pode ser preparadas alternativamente reagindo-se a diidropiridazinona de Fórmula (15) com o aldeído apropriado de Fórmula (19) na presença de uma base adequada, como NaOH, ou KOH, em um solvente adequado, como MeOH ou EtOH. A combinação preferida é KOH em EtOH. O composto de Fórmula (16), em que X é: metileno, é isolado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas no estado da técnica e descritas acima. O metileno pode ser ainda mais oxidado dando um composto de Fórmula (16) em que X é -C(O)- por meio de tratamento com uma solução de ácido acético e dicromato de sódio e aquecimento. A hidróxi piridazina de Fórmula (16) é então combinada com um agente bromatador, como oxibrometo de fósforo dando um composto de Fórmula (17), que é isolado e purificado como descrito acima. Ver referências Kandile, N., *Acta Chimica Hungarica*, 1990, p. 829; Ismail, M., *Indian J. Chem.* 1998, p. 1007; Ismail, M. *Synthetic. Communications*, 1995, p. 3609.

Esquema 5



[071] No Esquema 5, Via 1, compostos de Fórmula (I) em que cada um de A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 é CR^8 podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula (23), em que X é $-C(O)-$. A pessoa versada na matéria perceberá que condições para a preparação de referidos grupos arila são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, um composto de Fórmula (23) em que X é $-C(O)-$ pode ser reagido em clorobenzeno com pirona dando compostos de Fórmula (24), em que A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 são, cada um, $-CH-$. O produto de Fórmula (1) é purificado vantajosamente por meio de técnicas bem conhecidas pela pessoa versada na matéria, como cromatografia em gel de sílica. Compostos de Fórmula (22) podem ser preparados de um aldeído de Fórmula (5), que é descrito no Esquema 1. O aldeído é reagido com um éster, como dimetil éster do ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfônico, dando um alquino de Fórmula (23). A reação é realizada em um solvente apropriado, como MeOH ou EtOH. A pessoa versada na matéria perceberá que um composto de Fórmula (23) em que X é $-CH(OH)-$ pode ser preparado

de alquinos de Fórmula (22) utilizando-se uma reação semelhante àquela descrita no Esquema 2 acima. Além disso, um composto de Fórmula (23), em que X é $-\text{CH}(\text{OH})-$, pode ser oxidado dando um composto de Fórmula (23) em que X é $-\text{C}(\text{O})-$, por meio de técnicas bem conhecidas na técnica e como descritas acima no Esquema 4.

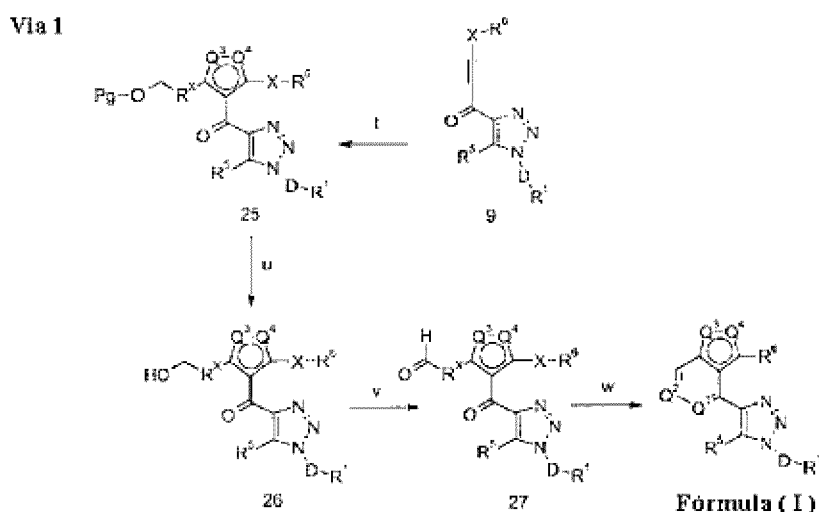
[072] No Esquema 5, Via 2, etapa p, adiciona-se um catalisador de paládio, como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ou diclorobis(trifenilfosfino) paládio a uma ablução desgaseificada do halogeneto ou triflato de Fórmula (17) e o estanano de Fórmula (13). O catalisador de paládio preferido para a reação da etapa p é $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$. A reação é realizada em um solvente adequado, como benzeno, tolueno, ou, de preferência, DMF, em um vaso selado sob N_2 . O produto de Fórmula (24) pode ser isolado e purificado como descrito acima.

[073] Compostos cetona de Fórmula (1) podem ser reduzidos dando compostos em que X é $-\text{CH}(\text{OH})-$ por meio de tratamento com hidreto de lítio alumínio. O produto pode ser isolado e purificado por meio de técnicas descritas acima. Transformações semelhantes já foram descritas e são conhecidas na técnica.

[074] Alternativamente, o composto de Fórmula (I) pode ser preparado por meio do intermediário de Fórmula (21), como mostrado na Via 3. O brometo de Fórmula (17) é dissolvido em um solvente apropriado, como benzeno ou tolueno, e adiciona-se um alquino ou alquinil-estanano. A reação prossegue na presença de um catalisador de paládio, como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, ou tetraquis(trifenilfosfino)paládio, sozinho ou em combinação com CuI. O produto, um alquino de Fórmula (21), é ainda mais combinado com uma azida apropriada de Fórmula (1), cuja formação é descrita no Esquema 1, em um solvente adequado, como tolueno, e aquecida dando um composto de Fórmula (I). Compostos de Fórmula (I) podem ser isolados e purificados por meio de técnicas conhecidas no estado da técnica e

descritas acima.

Esquema 6



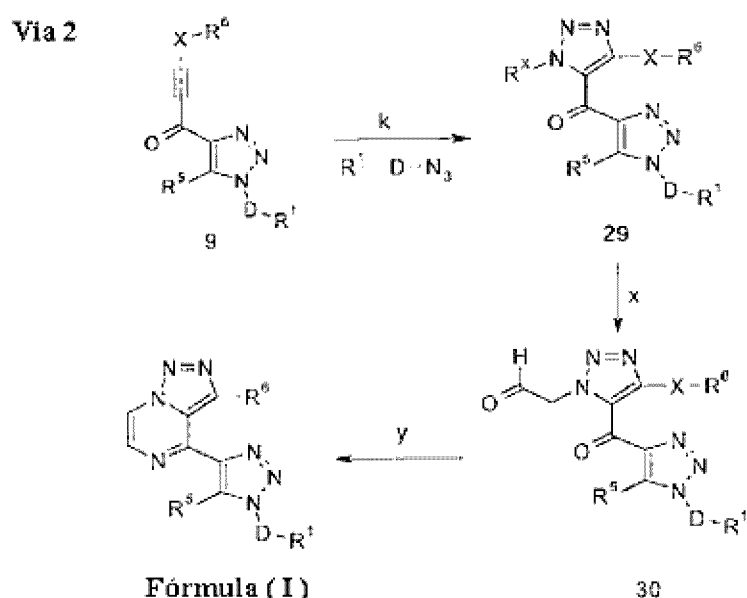
[075] Compostos de Fórmula (1) em que R^4 é um radical de Fórmula (ID) são preparados como mostrado no Esquema 6, Via 1. Em cada um dos compostos de Fórmula (9), (25), (26), e (27), X é uma ligação. Compostos de Fórmula (25) podem ser preparados a partir de alquinos de Fórmula (9) (descrito no Esquema 2). Um artesão versado perceberá que a ciclização de um alquino de Fórmula (9) com um óxido de nitrilo, gerado combinando-se um nitroalcano apropriadamente substituído na presença de um isocianato e uma base, como trietilamina, ou combinando-se uma cloro-oxima opcionalmente substituída na presença de trietilamina, dando compostos de Fórmula (25) em que Q^3 e Q^4 são N e O, respectivamente. Para exemplos de referidas ciclizações ver Joule, J. A.; Mills. K., *Heterocyclic Chemistry*, 4ª ed. Blackwell Science, Inc.: Malden, MA, 2000, pp. 442-448; Hussein, Ahmed Q.; El-abadelah, Mustafa M.; Sabri, Wail S. *Heterocycles from nitrile oxides I*; *J. Heterocycl. Chem.* (1983), 20(2), 301-4. A pessoa versada na matéria perceberá que compostos de Fórmula (25), em que Pg é um grupo protetor, como THP ou trimetilsilano, podem ser desprotegidos como mostrado na etapa u. O álcool protegido é dissolvido em um solvente adequado, como MeOH ou EtOH, e tratado com um ácido, como p-TsOH·H₂O (ácido para-tolueno sulfônico) ou CSA (ácido canforssulfô-

nico). Alternativamente, o álcool pode ser liberado por meio de tratamento com uma mistura de THF, água, e ácido acético. O produto é isolado e purificado como descrito previamente, ou pode ser usado sem purificação. No caso de compostos de Fórmula (25) ou (26) em que R^5 é um halogeneto, como um cloreto, é possível realizar uma substituição com um nucleófilo apropriado, como, embora sem limitação aos listados a seguir, aminas primárias, aminas secundárias, alcoóis ou tióis de forma a abranger adicionalmente compostos de Fórmula (25) ou (26). Ver March, J., *Advanced Organic Chemistry*, copyright 1935, John Wiley e Sons, Inc., pp. 255-446.

[076] Como mostrado na etapa v, é possível oxidar álcool contendo compostos de Fórmula (26) dando compostos de Fórmula (27) por meio de técnicas que são bem conhecidas pela pessoa versada na matéria, como descrito no Esquema 1, etapa c. Por exemplo, o álcool pode ser oxidado por meio de reação com uma combinação de DMSO, cloreto de oxalila, e trietilamina em CH_2Cl_2 . Estas e outras condições oxidantes são descritas em Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 1234-1246. Um artesão versado também poderia utilizar um grupo acetal, em lugar do grupo hidróxi de Fórmula (26), para produzir aldeídos de Fórmula (27) por meio de tratamento do composto contendo acetal em condições ácidas aquosas.

[077] Compostos de Fórmula (1) em que ambos, Q^1 e Q^2 , são nitrogênio podem ser preparados a partir de aldeídos de Fórmula (27), em que R^x é uma ligação, por meio de condições bem conhecidas na técnica. Especificamente, adiciona-se hidrazina a um aldeído de Fórmula (27) em um solvente adequado, como ácido acético. Outros solventes adequados incluem MeOH e EtOH. O produto de Fórmula (I) pode ser isolado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas na técnica, como cromatografia por vaporização instantânea.

[078] A pessoa versada na matéria perceberá que quando Q^1 é nitrogênio e Q^2 é CR^8 , o composto de Fórmula (I) pode ser preparado a partir do aldeído correspondente de Fórmula (27) (em que R_x é um metileno) por meio de tratamento com uma fonte apropriada de amônia, como acetato de amônio ou amônia, em um solvente apropriado, como ácido acético metanol ou etanol. O produto pode ser isolado e purificado por meio de técnicas que são bem conhecidas no estado da técnica.

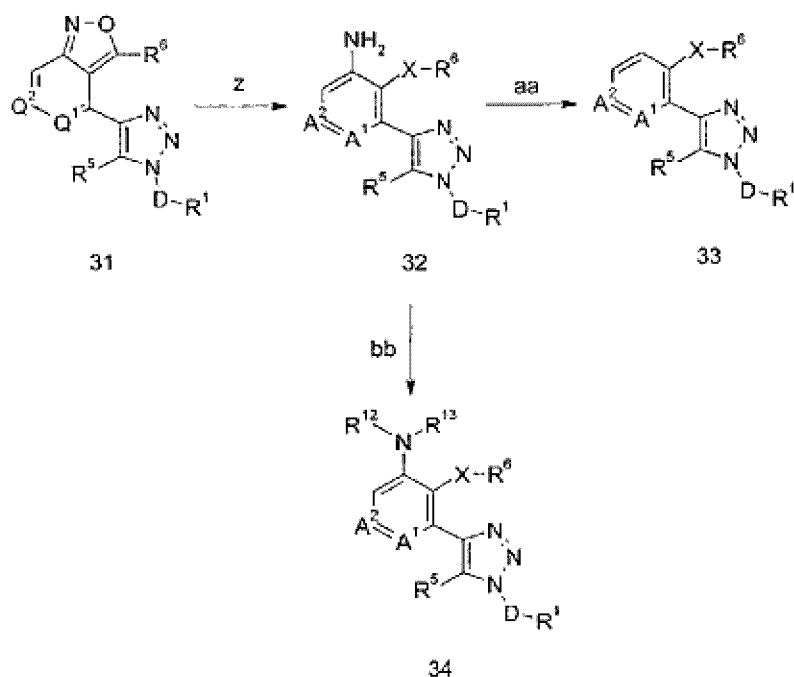


[079] Compostos de Fórmula (1) em que R^4 é um radical bicíclico de Fórmula (IF) podem ser preparados como mostrado na Via 2. Em cada um dos compostos de Fórmula (9), (29), e (30), X é uma ligação. O aldeído ceto de Fórmula (30) pode ser preparado de compostos de Fórmula (29) por meio de várias condições de reação bem conhecidas pela pessoa versada na técnica. Quando R^x é 2,2-dimetóxi-etila ou 2,2-dietóxi-etila, o acetal é dissolvido em uma mistura de acetona/água, e adiciona-se um ácido adequado, como p-TsOH, CSA, ou HCl. Alternativamente, como a pessoa versada perceberá, a reação pode ser realizada em um vaso de pressão em uma mistura de ácido acético e água. O produto de Fórmula (30) é isolado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas na técnica, e como descritas acima.

[080] R^x também pode ser um álcool protegido por um grupo protetor vantajoso, como THP ou trimetilsilano. No caso de referidos compostos de Fórmula (29), o álcool protegido é desprotegido e ainda mais substancialmente oxidado por meio das etapas u e v, discutido acima na Via 1. Também é possível sintetizar compostos de Fórmula (29) por meio de uma reação que envolve compostos de Fórmula (9) e azidas de Fórmula (1) por meio das condições de reação previamente descritas no Esquema 3, etapa k.

[081] O aldeído de Fórmula (30) pode ser transformado em um composto de Fórmula (I) em que R^4 é um radical de Fórmula (IF), como mostrado na etapa y. Adiciona-se uma fonte apropriada de amônia, como acetato de amônio ou amônia, a uma solução do aldeído de Fórmula (30) em um solvente apropriado, como ácido acético. Outros solventes apropriados são bem conhecidos na técnica e incluem MeOH anidro, EtOH, ou THF. O composto de Fórmula (I) pode ser isolado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas no estado da técnica.

Esquema 7



[082] O Esquema 7 demonstra que compostos de Fórmula (I),

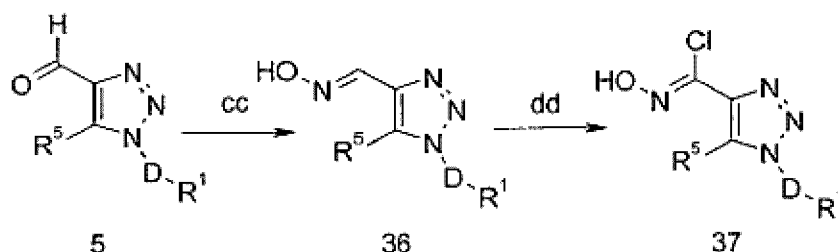
como ilustrado pelos compostos de Fórmula (31)-(34), podem ser ainda mais transformados para abranger a invenção. A pessoa versada na técnica perceberá que compostos bicíclicos de Fórmula (32) podem sofrer uma clivagem de ligação N-O dando compostos de Fórmula (31) em que R^4 é um radical de Fórmula (IA) e em que A^3 é -CH- e A^4 é -CR⁸-, em que R^8 é NH₂. Uma reação do tipo referido é ilustrada no Esquema 7, etapa z. Especificamente, o isoxazol bicíclico é dissolvido em um solvente adequado, como acetonitrila. Adiciona-se à reação hexacarbonila de molibdênio e água. A pessoa versada na técnica perceberá que a solução pode ser aquecida para que reação prossiga. O produto de Fórmula (32) é purificado por meio de técnicas bem conhecidas na técnica, como cromatografia em gel de sílica ou recristalização. Reações do tipo referido já foram descritas na técnica. Ver Nitta *et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1982) 877. Alternativamente, a clivagem de ligação N-O pode ser realizada utilizando-se H₂/Pt-C em um vaso de pressão selado.

[083] Como mostrado na etapa aa, o composto substituído por amino de Fórmula (32) pode ser submetido a desanimação dando um composto em que A^3 e A^4 são ambos -CH-. A amina é dissolvida em um solvente adequado, como THF, e adiciona-se um composto de nitrito, como nitrito de isoamila ou nitrito de ter-butila à solução. O produto de reação é concentrado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas no estado da técnica.

[084] Alternativamente, a amina de Fórmula (32) pode ser ainda mais substituída, como mostrado na etapa bb. A amina é dissolvida em piridina e adiciona-se um agente acilador, como anidrido acético ou cloreto de acetila. Outros solventes vantajosos incluem CH₂Cl₂, THF, e éter. É possível isolar e purificar um produto de reação por meio de técnicas bem conhecidas pela pessoa versada na técnica, incluindo cromatografia em gel de sílica. A reação é bem conhecida na técnica,

como descrito em Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, New York: John Wiley e Sons (1951) 251-253.

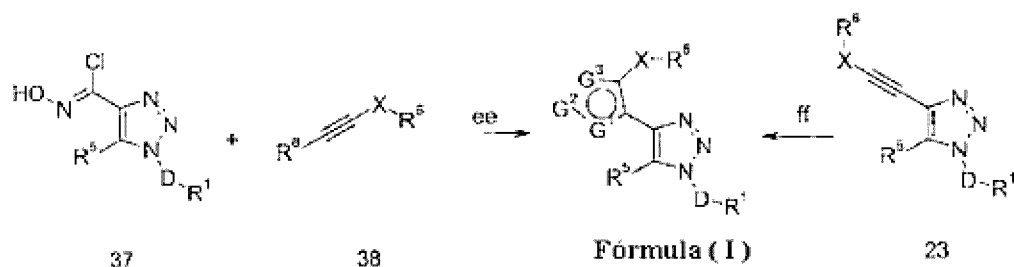
Esquema 8



[085] No esquema 8, aldeídos de Fórmula (5) (descritos no Esquema 1) podem ser tratados com cloridreto de hidroxilamina e um sal de carboxilato, como acetato de sódio em um solvente conveniente, como metanol, para proporcionar compostos de Fórmula (36). Reações do tipo referido são bem conhecidas na técnica. Ver Bousquet, E. W.; *Org Syn* 1943, II, 313.

[086] Compostos de Fórmula (36) podem ser tratados com um agente clorador, como N-clorosuccinimida em um solvente adequado, como dimetilformamida para proporcionar cloretos de hidroxilamida de Fórmula (37). Esta reação também é bem conhecida na técnica, ver Torssell, K. B. G. *Nitriles Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, 1998. Compostos de Fórmula (37) são úteis na preparação de Compostos de Fórmula (I) em que R^4 é um radical de Fórmula (IB), como discutido abaixo no Esquema 10.

Esquema 10



[087] No esquema 10, compostos de Fórmula (I) podem ser tratados com um composto de nitroalquila ou nitroalquila substituído, e um isocianato, como 1,4-fenil-diisocianato, na presença de uma base

adequada, como trietilamina. A reação é realizada vantajosamente em um solvente adequado, como tolueno ou benzeno para se obter compostos de Fórmula (I) em que $-G^1-G^2-G^3-$ é $-O-N-CR^8-$ ou $-CR^8-N-O-$. No caso de compostos de Fórmula (I), em que R^5 é um halogeneto, como cloreto, reconhece-se que também é possível realizar um deslocamento nucleofílico como descrito no Esquema 6, para abranger ainda mais a invenção relativamente aos radicais representados por R^5 .

[088] Quando compostos de Fórmula (I) contêm um grupo protetor de hidróxi, o grupo protetor pode ser clivado por meio de tratamento subsequente do produto de reação com um ácido apropriado, como ácido para-tolueno sulfônico, CSA, ou HCl, em um solvente, como metanol, etanol, ou THF. Os produtos podem ser purificados por meio de técnicas conhecidas pela pessoa versada na técnica, como cromatografia de coluna.

[089] Nitroalcanos e nitroalcanos substituídos são bem conhecidos na técnica. Compostos do tipo referido são comercialmente obtíveis ou podem ser facilmente preparados por meio de reação de nitrometano com um composto carbonila ou, alternativamente, por meio de deslocamento de um halogeneto utilizando-se nitrito de prata ou nitrito de sódio. Ver Simoni, D. *et al.*, Tetrahedron Lett., 1997, 38 (15) 2749-2752; Simoni, D., *et al.*, Tetrahedron Lett., 2000, 41 (10), 1607-1610; Dauben, H. J. Jr., Org Synth., 1963, IV, 221.

[090] Compostos em que $-G^1-G^2-G^3-$ é $-CH-N-NH-$ podem ser preparados tratando-se compostos de Fórmula (23) com um agente de diazometano, como trimetilsilildiazometano em um solvente adequado, como tolueno. A reação é realizada vantajosamente em um vaso de pressão selado para permitir aquecimento. O produto de pirazol pode ser concentrado e purificado por meio de técnicas bem conhecidas no estado da técnica.

[091] Uma mistura de formas tautoméricas de um composto de

Fórmula (I) em que $-G^1-G^2-G^3-$ é $-N-N-NH-$ e $-NH-N-N-$ são preparados combinando-se compostos de Fórmula (23) com trimetilsililazida em um solvente adequado, como tolueno. A reação é realizada vantajosamente em um vaso de reação de pressurizado hermético para permitir aquecimento. A mistura pode ser purificada por meio de técnicas de purificação conhecidas pela pessoa versada na técnica, como cromatografia de coluna.

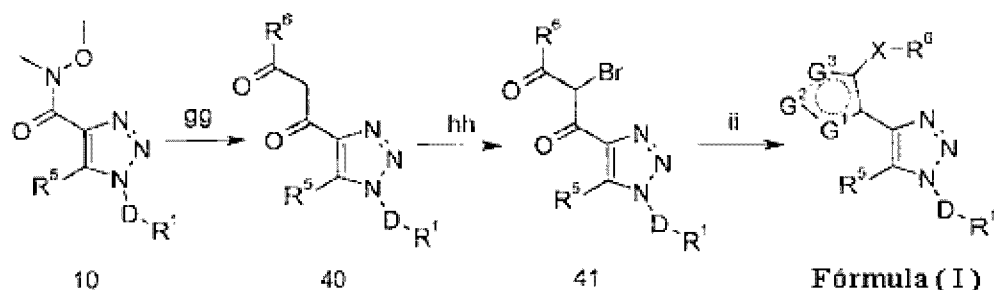
[092] Alternativamente, compostos de Fórmula I, em que $-G^1-G^2-G^3-$ é $N-O-CR^8-$ podem ser preparados tratando-se compostos de Fórmula (37) com alquinos de Fórmula (38), etapa ee. A reação é realizada vantajosamente na presença de uma base, como trietilamina em um solvente adequado, como acetato de etila ou éter. Ver Hussein, A., *et al.*, J. Heterocycl. Chem. (1983), 20(2),301-4.

[093] Compostos de Fórmula (38) podem ser preparados em condições reconhecidas pela pessoa versada na técnica, como a adição de um ânion alquinila apropriado a um derivado de N-metil-N-metoxiamida ou ao aldeído apropriado, seguido de uma oxidação do álcool intermediário. Ver, por exemplo, os procedimentos indicados em Suzuki, K. *et al.* J. Org. Chem., 1987, 52, 2929. Condições para esta reação foram descritas previamente.

[094] Compostos de Fórmula (I) em que X é $C(O)-$ podem ser reduzidos dando compostos em que X é uma porção $-CH(OH)-$ ou uma porção metileno. Esta redução pode ser realizada por meio de reação da cetona com uma fonte de hidreto, como hidreto de lítio alumínio, em um solvente adequado, como THF, dando o álcool. O álcool pode ser ainda mais reduzido por meio de tratamento com trietilsilano e um ácido, como ácido acético ou ácido trifluoroacético. Utiliza-se um solvente apropriado, como cloreto de metileno. Os produtos destas reações podem ser isolados e purificados utilizando-se técnicas bem conhecidas no estado da técnica. Para outros métodos de reação, ver Larock., R.

C.. Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 44-46).

Esquema 11

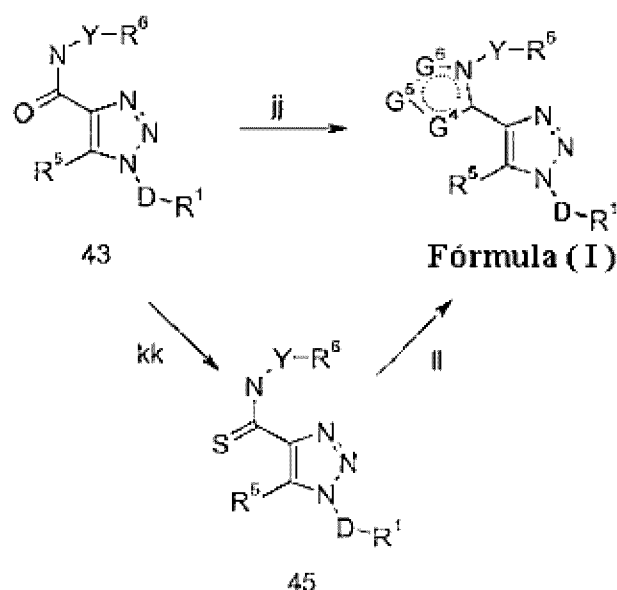


[095] Compostos de Fórmula (I) em que $-G^1-G^2-G^3-$ é $-N-CR^8-5-$ podem ser preparados a partir de um composto de Fórmula 10, que é descrito no Esquema 2.

[096] Especificamente, um composto de Fórmula (10) pode ser tratado com um enolato preparado de uma cetona, como 1-(2-clorofenil)etanona e uma base, como diisopropilamida de lítio em um solvente adequado, como tetraidrofurano para proporcionar um composto de Fórmula (40). Um composto de Fórmula (40) pode ser tratado com um agente halogenador, como bromo, em um solvente adequado, como uma mistura de cloreto de metileno e água para proporcionar um composto de Fórmula (41). Um composto de Fórmula (I) pode ser preparado por meio de tratamento de um composto de Fórmula (41) com um agente condensador apropriado, como tioamida ou tiouréia na presença de um agente desidratador, como peneiras moleculares. Solventes vantajosos incluem etanol, acetona, MeOH, CH_2Cl_2 , THF, ou éter.

[097] Um composto de Fórmula (I) em que R^8 é $-NH_2$ pode ser desaminado, como descrito acima (Ver Esquema 7). Além disso, o ligando $-X-$ de Fórmula (I) pode sofrer redução como descrito previamente.

Esquema 12



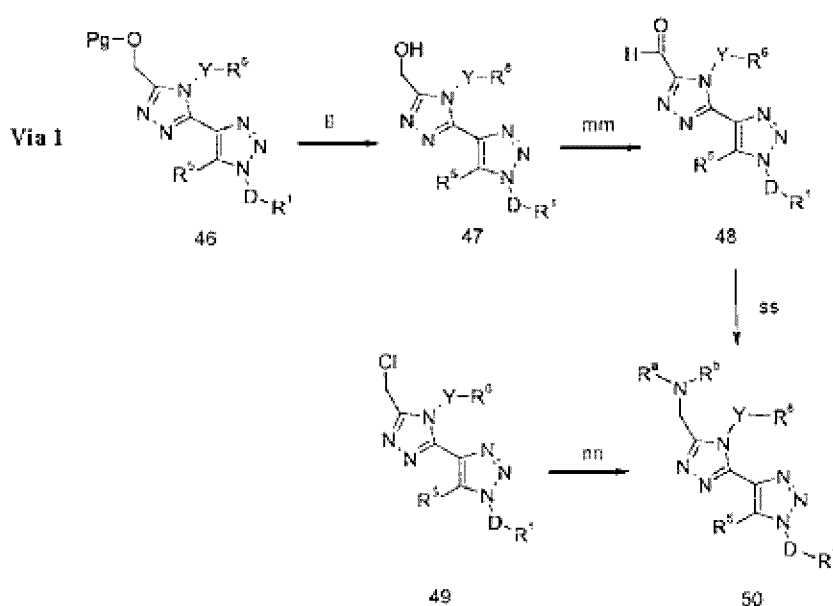
[098] Compostos de Fórmula (I) em que $-\text{G}^4-\text{G}^5-\text{G}^6-$ é $-\text{N}-\text{N}-\text{N}-$ podem ser preparados tratando-se compostos de Fórmula (43) com pentacloreto de fósforo em um solvente adequado, como cloreto de metileno. Após a remoção completa do solvente, o resíduo resultante é tratado com um agente de azida, sendo que o resíduo resultante é tratado com um agente de azida, como azida de sódio em um solvente apropriado, como dimetilformamida. Transformações do tipo ilustrado no Esquema 12 são bem conhecidas no estado da técnica. Por exemplo, ver Butler, R. N. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton A. J., Eds.; Academic: New York, 1977; vol. 21, p. 378, Thomas, E.; *Synthesis*, 1993, 767 e referências ali contidas.

[099] Compostos de Fórmula (I) em que $-\text{G}^4-\text{G}^5-\text{G}^6-$ é $-\text{N}-\text{N}-\text{CR}^8-$ temperatura podem ser preparados a partir de um composto de Fórmula (43). Mais especificamente, compostos de Fórmula (43) são tratados com pentacloreto de fósforo seguido da hidrazida apropriada em um solvente adequado, como dicloroetano ou tolueno. Ried, W., Peters, B.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, p. 124. É possível utilizar oxicloreto de fósforo em lugar de pentacloreto de fósforo (ver Amer, A. *et al.* *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, p. 549).

[0100] Alternativamente, compostos de Fórmula (I) em que $-G^4-G^5-G^6-$ é $N-N-CR^8-$ podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula (45) que, por sua vez, podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula (43). Mais especificamente, compostos de Fórmula (43) podem ser tratados com um agente tiolador, como reagente de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfoetano-2,4-dissulfeto] em um solvente adequado, como tolueno para proporcionar compostos de Fórmula (45). Tanaka, H., Nakao, T.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, p. 921. A pessoa versada na técnica perceberá que reagente de Lawesson pode ser substituído por outros agentes tioladores, como pentassulfeto de fósforo (Schwartz, G.; *Org. Synth.*, 1955, III, p. 322).

[0101] Compostos de Fórmula (45) podem ser tratados com hidrazina e um agente acilador, como um halogeneto de acila, anidrido, ou um ortoéster em um solvente adequado, como piridina. Tratamento subsequente com um ácido, como ácido para-tolueno sulfônico, proporciona compostos de Fórmula (I). Nagaoka, H., Mase, T.; *Heterocycles*, 1990, 31 p. 1241 e Santus, M.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1988, p. 179.

Esquema 13



[0102] Esquema 13 ilustra transformações adicionais do substituin-

te R^8 em 1,2,4-triazóis em que R^8 é um alquila substituído. A pessoa versada na técnica perceberá que é possível realizar transformações semelhantes para qualquer substituinte R^8 em radicais de Fórmula (IA), (IB), ou (IC).

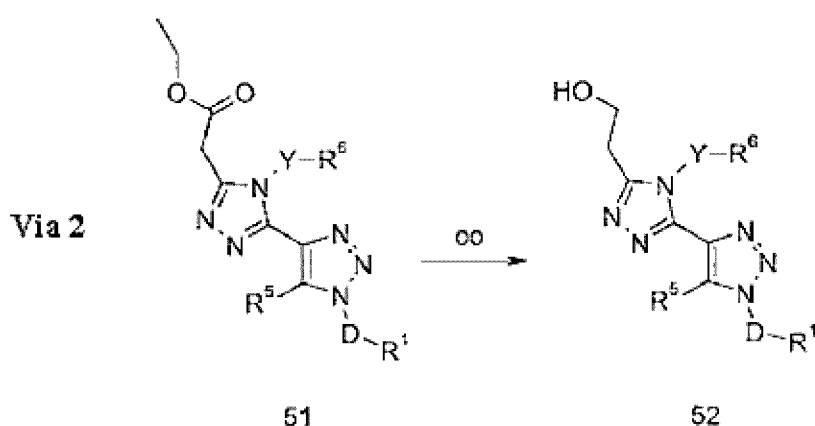
[0103] Compostos de Fórmula (47), que são abrangidos na Fórmula (I), podem ser preparados mediante a desproteção do álcool primário protegido de Fórmula (46). É possível utilizar um grupo protetor, como TIPS. Referidas proteções e desproteções de álcool são facilmente realizadas por meio de métodos bem conhecidos na técnica. (Protecting Grupos in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

[0104] Compostos de Fórmula (48), que são abrangidos na Fórmula (I), podem ser preparados por meio da oxidação dos compostos de álcool apropriados Fórmula (47). Condições de oxidação podem incluir o uso de complexo piridina - trióxido de enxofre com a adição de uma base, como trietilamina. A reação é realizada em um solvente apropriado, como dimetilsulfóxido. Outras condições de oxidação podem ser encontradas em uma referência principal, como Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 1234-1246.

[0105] Compostos de Fórmula (50), que são abrangidos na Fórmula (1), também podem ser preparados por meio da aminação redutiva de aldeídos de Fórmula (48) com uma amina apropriada. Agentes redutores apropriados podem incluir são [sic] triacetil-boroidreto de sódio, sódio, cianoboroidreto e boroidreto de sódio. Solventes apropriados podem incluir metanol, 1,2-dicloroetano ou etanol. Reações de aminação redutiva são bem consideradas no estado da técnica. Uma referência principal é Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 835-846. O produto da reação pode ser isolado e purificado utilizando-se técnicas bem co-

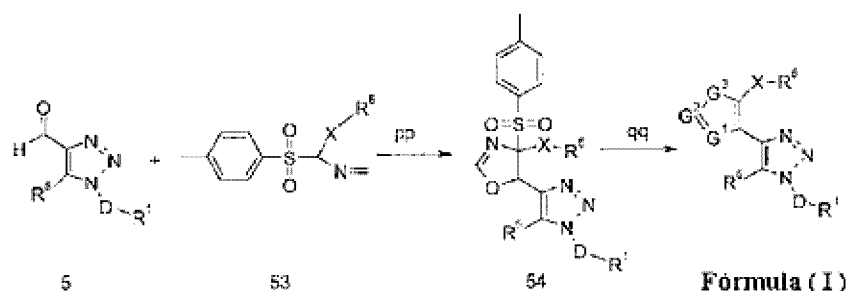
nhecidas no estado da técnica.

[0106] Compostos de Fórmula (50) podem ser preparados mediante um deslocamento de halogênio pela amina. O deslocamento de halogênio pode ser realizado reagindo-se o derivado de clorometileno e uma amina apropriada. O produto da reação pode ser isolado e purificado utilizando-se técnicas bem conhecidas no estado da técnica. Estas técnicas incluem extração, evaporação, cromatografia, e recristalização.



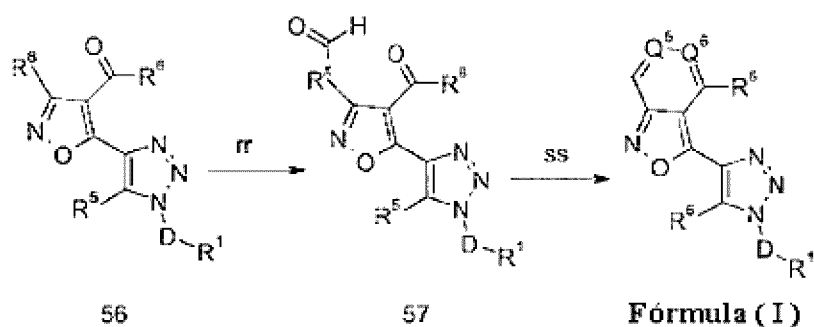
[0107] Na Via 2, compostos de Fórmula (52), que são abrangidos na Fórmula (I), podem ser sintetizados por meio da redução do éster apropriado ao álcool. O éster é dissolvido em tetraidrofurano ou outro solvente apropriado, como etanol ou metanol e adiciona-se um agente de redução, como boroidreto de lítio, boroidreto de sódio, ou hidreto de lítio alumínio. O produto da reação podem ser isolado e purificado utilizando-se técnicas bem conhecidas no estado da técnica. Outras condições de redução podem ser encontradas em uma referência principal, como Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a ed., Wiley-VCH: New York, 1999.

Esquema 14



[0108] Alguém versado na técnica também poderá perceber que a formação dos compostos de Fórmula (I) em que $-G^1-G^2-G^3-$ é $-N-CR^8-NH-$. Um exemplo representativo desta formação é mostrado no Esquema 13. Etapa pp. ilustra a condensação dos aldeídos de Fórmula (5) com um intermediário de metileno-(tolueno-4-sulfonilmetil)-amina de Fórmula (53) na presença de cianeto de sódio em um solvente adequado, como N,N-dimetilformamida ou etanol. O intermediário de 4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol correspondente, Fórmula (54), pode ser transformado nos compostos de imidazol de Fórmula (I), por meio de aquecimento com uma mistura de uma solução de álcool de amônia em um solvente com alto ponto de ebulição, como xilenos, clorobenzeno ou tolueno. A transformação ao imidazol é bem conhecida e considerada no estado da técnica. Ver Buchi G. Heterocycles, 1994, p. 139; Van Leusen, A. M. Tetrahedron Lett. 1972, p. 2369. O intermediário de metileno-(tolueno-4-sulfonilmetil)-amina apropriado de Fórmula (53) pode ser sintetizado por meio de uma reação de alquilação do isocianeto de tosilmetila com o halogeneto de alquila apropriado e base, como hidreto de potássio ou hidreto de sódio.

Esquema 15



[0109] Compostos de Fórmula (56), que são abrangidos na Fórmula (I), em que R^8 é hidróxi metila ou hidróxi etila, podem ser preparados por meio de desproteção do álcool protegido, foram descritos previamente. Referidas desproteções são facilmente realizadas por meio de métodos bem conhecidos no estado da técnica. (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

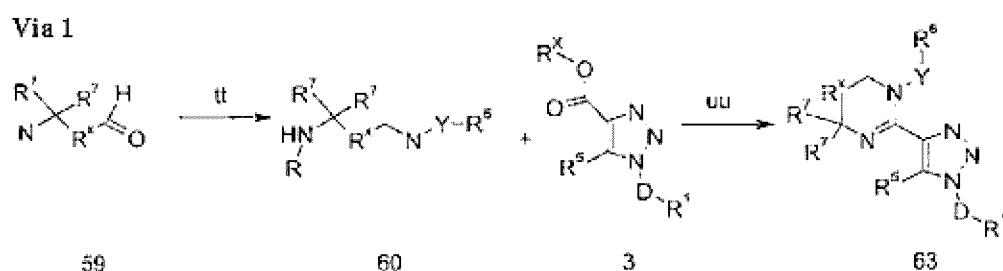
[0110] A pessoa versada na técnica perceberá que o grupo hidroxila resultante de R^8 pode ser oxidado dando compostos de Fórmula (57), que são abrangidos na Fórmula (I), em que R_x é uma ligação ou um grupo metileno, e em que R^8 é um alila substituído por oxo. O álcool pode ser oxidado por meio de diferentes reagentes de oxidação, como em condições de oxidação de periodinano de Dess-Martin ou utilizando-se combinação de DMSO e trietilamina com cloreto de oxalila. Referidas oxidações são facilmente realizadas por meio de métodos bem conhecidos no estado da técnica. (Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed., Wiley-VCH. New York., 1999, pp. 1234-1246). O produto da reação pode ser isolado e purificado utilizando-se técnicas bem conhecidas na técnica.

[0111] Compostos de Fórmula (57) em que R^8 é um grupo alquila substituído por oxo também podem ser preparados por meio de desproteção do acetal apropriado. Referidas desproteções são facilmente realizadas por meio de métodos bem conhecidos na técnica. (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)). Por exemplo, um composto em que R^8 é dimetóxi-acetal é reagido em condições ácidas aquosas dando um composto de Fórmula (57) em que R^8 é um aldeído ou um acetaldeído.

[0112] Compostos de Fórmula (I) podem ser sintetizados reagindo-se o composto-contendo-aldeído apropriado de Fórmula (57) com acetato de amônio ou hidrazina em condições ácidas, como [com] ácido acético. Quando R^x é um grupo metileno, acetato de amônio é o rea-

gente, proporciona-se compostos de Fórmula (I) em que Q^5 é $-CR^8-$ e Q^6 é nitrogênio são obtidos, ou com hidrazina como o reagente, quando R^X é uma ligação, proporciona-se compostos de Fórmula (I) em que Q^5 e Q^6 são nitrogênio.

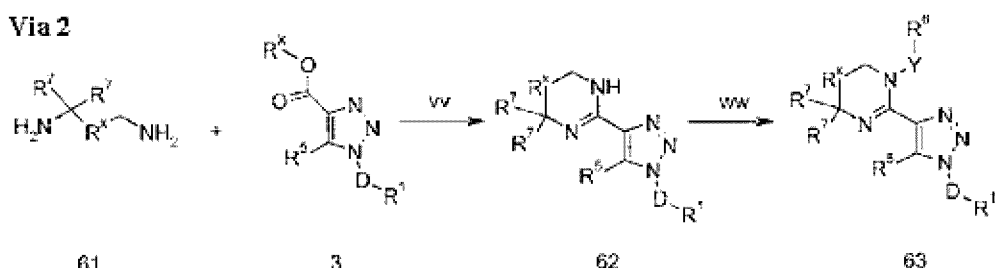
Esquema 16



[0113] A Via 1 do Esquema 16 ilustra a formação de compostos de Fórmula (63), que são abrangidos na Fórmula (I), por meio da reação de uma diamina da Fórmula (60) e ésteres da Fórmula (3). Compreende-se que esta reação pode ocorrer quando R^X é, ou uma ligação ou metileno, dando compostos de Fórmula (I) em que R^4 é um radical de Fórmula (IG) ou (IH), respectivamente. A reação pode ser realizada na presença de um solvente apropriado, como tolueno ou benzeno. Uma solução da diamina em tolueno é tratada com trimetilalumínio e, então, adiciona-se o éster apropriado como uma solução no solvente apropriado, como tolueno ou benzeno. A reação é aquecida até que a reação esteja completa. O produto da reação pode ser isolado e purificado utilizando-se técnicas bem conhecidas na técnica. Estas técnicas incluem extração, evaporação, cromatografia, e recristalização. Os compostos de Fórmula (60) podem ser preparados por meio de reações de aminação redutiva, geralmente combinando-se um aldeído-amino-N-protetido com uma amina apropriada, ou alternativamente, alguém versado na técnica poderia combinar uma diamina mono-protetida com uma aldeído apropriado, e um agente de redução apropriado, como triacetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio ou boroidreto de sódio. Solventes apropriados podem incluir metanol, 1,2-dicloroetano ou etanol. Uma referência principal que pode ser consul-

tada para condições de reação é Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp. 835-846. Isto pode ser seguido de desproteção dos grupos protetores.

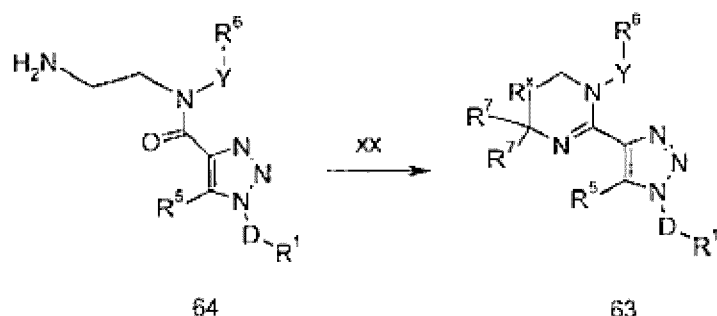
Via 2



[0114] Alternativamente, a Via 2 mostra compostos de Fórmula (63), que são abrangidos na Fórmula (I), podem ser preparadas por meio da alquilação de compostos de Fórmula (62). Alquilações do tipo referida são bem conhecidas na literatura. Um solvente apropriado para referidas reações é dimetilformamida. Uma base não-nucleofílica vantajosa pode incluir carbonato de potássio. Adiciona-se iodeto de sódio numa quantidade catalítica.

[0115] Compostos de Fórmula (62) são preparados de forma vantajosa por meio da reação dos ésteres de Fórmula (3) e diaminas comercialmente obteníveis na presença de trimetilalumínio. Produtos podem ser purificados por meio de técnicas previamente descritas.

Via 3



[0116] Via 3 ilustra a formação de compostos de Fórmula (63) por meio da reação de uma amino-amida apropriada de Fórmula (64) na presença de pentacloreto de fósforo em um solvente adequado, como clorofórmio em refluxo, etapa xx. Compostos de Fórmula (63) podem ser purificadas por meio de técnicas descritas previamente. Alguém

com prática na técnica poderia reconhecer que compostos de Fórmula (64) podem ser preparados por meio de transformação de compostos de Fórmula (43) do Esquema 12.

[0117] A pessoa versada perceberá que imidazolinas de Fórmula (63) (em que R^x é uma ligação) podem ser ainda mais aromatizadas dando compostos de Fórmula (63) em que R^4 é um radical de Fórmula (IC) e $-G^4-GS-G^6-$ é $N-CR^8-CR^8-$, que são abrangidos na Fórmula (I). As condições de desidrogenação incluem dissolver a imidazolina em um solvente, como xilenos e adicionar um catalisador de paládio, como um paládio a 10 % em carbono. A reação de desidrogenação é deixada aquecer até a reação completar-se. Uma referência para as condições de desidrogenação é Amemiya, Y.; Miller, D.D.; Hsu, F.L.; Synth. Comm. 1990, vol. 20 (16) 2483-2489. O produto da reação pode ser isolado e purificado utilizando-se técnicas bem conhecidas no estado da técnica. Estas técnicas incluem extração, evaporação, cromatografia, e recristalização.

Preparação Geral A

[0118] Combinar o halogeneto comercialmente obtenível apropriado (1 eq.) e azida de sódio (3 eq.) em DMSO/água (10:1, ca. 10 mL/g NaN_3). Agitar durante 2-12 horas à temperatura ambiente, depois adicionar água e extrair com éter. Lavar a camada orgânica com água (2x) e salmoura. Secar (Na_2SO_4), filtrar e concentrar à secura dando o composto desejado. Pode ser usado se mais purificação.

[0119] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral A, é possível preparar e isolar os compostos a seguir:

Prep. nº	Produto	Dados físicos
1	1-azidometil-3-trifluorometóxi-benzeno	TLC R_f = 0,70 (20 % EtO-Ac/hexanos)
2	2-azidometil-1,4-bis-trifluorometil-benzeno	TLC R_f = 0,90 (20 % EtO-Ac/hexanos)

3	1-azidometil-3-fluoro-5-tri-fluorometilbenzeno	TLC R_f = 0,78 (20 % EtO-Ac/hexanos)
4	1-azidometil-5-fluoro-2-trifluorometilbenzeno	TLC R_f = 0,76 (20 % EtO-Ac/hexanos)
5	1-azidometil-2-fluoro-5-trifluorometilbenzeno	TLC R_f = 0,78 (20 % EtO-Ac/hexanos)
6	1-azidometil-3-trifluorometilbenzeno	TLC R_f = 0,70 (20 % EtO-Ac/hexanos)
7	4-azidometil-1-fluoro-2-trifluorometilbenzeno	TLC R_f = 0,89 (20 % EtO-Ac/hexanos)
8	1-azidometil-2,5-difluorobenzene	TLC R_f = 0,83 (20 % EtO-Ac/hexanos)
9	1-azidometil-2,4-difluorobenzene	TLC R_f = 0,78 (20 % EtO-Ac/hexanos)
10	1-azidometil-3,4-difluorobenzene	TLC R_f = 0,50 (20 % EtO-Ac/hexanos)
11	1-azidometil-2,6-difluorobenzene	TLC R_f = 0,71 (20 % EtO-Ac/hexanos)
12	1-azidometil-3,5-difluorobenzene	TLC R_f = 0,66 (20 % EtO-Ac/hexanos)
13	1-azidometil-4-trifluorometil-benzene	TLC R_f = 0,61 (20 % EtO-Ac/hexanos)
14	1-azidometil-2-cloro-4-fluoro-benzene	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4,46 (s, 2H); 7,01 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz)
15	1-azidometil-3,5-diclorobenzene	TLC R_f = 0,57 (20:1 de hex/EtOAc) RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,36 (s, 2H)

16	1-azidometil-3,5-dimetilbenzeno	TLC R_f = 0,68 (20:1 de hex/EtOAc) RMN ^1H (CDCl_3 250 MHz) δ 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,37 (s, 6H)
17	1-azidometil-3,5-bis-trifluorometil-benzeno	TLC R_f = 0,42 (20:1 de hex/EtOAc) RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); IR: 2105 cm^{-1}
18	2-azidometil-[1,3]dioxolano	RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,12 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,02 (m 4H) 3,36 (d, J = 3,5 Hz, 2H).
19	2-azido-1,1-dimetóxi-etano	RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,39 (d, J = 5,5 Hz 2H).

Preparação 20

(2-bromo-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanol

[0120] Adicionar LDA (400 mL, 0,8 mol) a 2-bromopiridina (105 g, 0,667 mol) em THF (3,2 l) a -78°C e agitar. Após 2 horas, adicionar 2-clorobenzaldeído (103 g, 0,733 mol) em THF (300 mL) e permitir que a mistura de reação se eleve gradualmente até a temperatura ambiente. Tratar a mistura de reação com HCl 1 M (1,7 l) e extrair com éter de dietila. Combinar as camadas orgânicas e lavar com água e salmoura. Secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida. Purificação por meio de cromatografia por vaporização instantânea, eluindo-se com hexano:acetato de etila (de 10:1 a 1:1) obtém-se o composto titular: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 8,28 (dd, 1 H, J = 1,83, 4,73), 7,67 (dd, 1H, J = 1,83, 7,63), 7,48-7,19 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 3,10 (bs, 1H); MS (IS) m/z 298,0 ($M+1$), 300,0 ($M+1$); Análise para

C₁₂H₉BrClNO: calculado: C, 48,27; H, 3,04; N, 4,69; encontrado: C, 49,06; H, 3,18; N, 4,64, R_f = 0,29 (heptano: acetato de etila, 2:1).

[0121] Por meio de um método análogo ao da Preparação 20, utilizando-se os materiais de partida apropriados é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
21	(2-bromo-piridin-3-il)-fenil-metanol	MS (IS) 264,1 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
22	(2-bromo-piridin-3-il)-o-tolil-metanol	MS (IS) 278,0 (M+1); TLC (33 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
23	(2-bromo-piridin-3-il)-(2-metóxi-fenil)-metanol	MS (IS) 294,0 (M+1); TLC (33 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
24	(2-bromo-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanol	MS (IS) 332,0 (M+1); TLC (33 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
25	(2-bromo-piridin-3-il)-(2-fluoro-fenil)-metanol	MS (IS) 281,9 (M+1); TLC (33 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
26	(2-bromo-piridin-3-il)-(3-cloro-fenil)-metanol	MS (IS) 300,0 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
27	(2-bromo-piridin-3-il)-(4-cloro-fenil)-metanol	MS (IS) 300,0 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
28	(2-cloro-fenil)-(3-iodo-pirazin-2-il)-metanol	MS(IS) 330 (M++1-H ₂ O) TLC (35 % EtOAc/hexanos) R _f = 0,29,

Preparação 29

[0122] (3-bromo-piridin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanol

[0123] Adicionar n-BuLi (48,2 mL, 77,1 mmol, 1,6N em hexano) a uma solução de diisopropilamina a -70C° (10,8 mL, 77,1 mmol) em THF (130 mL) em um frasco secado com chama. Após 30 minutos adicionar 3-bromo-piridina (2,48 mL, 25,7 mmol) por gotejamento e

agitar a mistura a -70°C . Após 4 horas, adicionar 2-cloro-benzaldeído (2,95 mL, 26,2 mmol) por gotejamento, agitar a -70°C . Após 1 hora, aquecer reação à temperatura ambiente, extinguir a reação com adição, por gotejamento, de 60 mL de solução de NH_4Cl saturada. Extrair com Et_2O (3X), lavar com salmoura, secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-40 % de EtOAc /hexano dando o composto titular: MS(IS) 299 ($\text{M}+1$); TLC (50 % EtOAc /hexanos) $R_f = 0,23$.

Preparação 30

(5-bromo-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanol

[0124] Adicionar lentamente diisopropilamida de lítio recentemente preparada (0,5M em éter) a uma solução de refluxo de 5-bromopirimidina (4,03 g, 25,3 mmol) e 2-cloro-benzaldeído, (3,55 g, 25,2 mmol) em éter (100 mL). Após a adição estar completa, agitar em refluxo durante mais 2 horas, depois extinguir com HCl 2N (50 mL). Lavar a camada orgânica com água (4 x 50 mL), secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea utilizando-se um gradiente linear de 100 % de hexanos a 50 % de EtOAc /hexanos dando o composto titular: MS (IS) 295,9 ($\text{M}+1$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,4$), 7,23 (dt, 1H, $J = 1,9, 7,9$), 7,15 (dt, 1H, $J = 1,4, 7,7$), 6,92 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,9$), 6,34 (d, 1H, $J = 6,4$), 4,75 (d, 1H, $J = 6,7$).

Preparação 31

ter-butil éster do ácido {2-[(2-cloro-fenil)-hidróxi-metil]-fenil}-carbâmico

[0125] Adicionar TMEDA (8,3 mL, 55,0 mmol) a uma solução de ter-butil éster do ácido fenil-carbâmico (4,83 g, 25,0 mmol) em THF (50 mL) a -40°C em um frasco secado com chama. Após 5 min., adicionar $s\text{-BuLi}$ (43 mL, 55,0 mmol, 1,3 M em ciclohexano) por gotejamento ao

longo de 10 min. Permitir que a solução aqueça à temperatura ambiente. Após 30 min., adicionar solução aquosa saturada de NH_4Cl (aprox. 15 mL) e agitar durante 30 min. Concentrar, repartir entre 20 % de $i\text{-PrOH/CHCl}_3$ e solução aquosa saturada de NaHCO_3 e separar. Lavar camada orgânica com salmoura, secar sobre MgSO_4 , e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-20 % de acetato de etila/hexanos dando o composto titular: TLC (10 % de acetato de etila/hexanos) $R_f = 0,20$.

Preparação 32

(2-bromopiridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona

[0126] Adicionar 85 % de óxido de manganês(V) (500 g, 5,75 mol) a uma calda de (2-bromopiridina)-(2-clorofenil)-metanol (392 g, 1,131 mol) em tolueno (2,5 l), aquecer ao refluxo e agitar. Após uma hora resfriar à temperatura ambiente e filtrar através de Celite®. Concentrar a solução sob pressão reduzida. Purificar por meio de recristalização de MTBE: heptano (2:1) dando composto titular 312,4g (80 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 8,50 (dd, 1H, $J = 1,83, 4,73$), 7,78 (dd, 1H, $J = 1,83, 7,63$), 7,60 (dd, 1H, $J = 1,53, 7,63$), 7,53-7,34 (m, 4H); MS (IS) m/z 296,0, (M+1), 298,0 (M+1); p.f. = 76,3°C; Análise para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrClNO}$: calculado: C, 48,60; H, 2,38; N, 4,72; encontrado: C, 48,71; H, 2,48; N, 4,61; $R_f = 0,40$ (hexano:acetato de etila, 2:1).

[0127] Por meio de um método similar ao da Preparação 32, é possível preparar e isolar os compostos a seguir por meio de cristalização ou cromatografia.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
33	(2-bromo-piridin-3-il)-fenil-metanona	MS (IS) 261,1 (M+1); TLC (20 % de éter em hexanos): $R_f = 0,1$.

34	(2-bromo-piridin-3-il)-o-tolil-metanona	MS (IS) 275,9 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
35	(2-bromo-piridin-3-il)-(2-metóxi-fenil)-metanona	MS. (IS) 291,9 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
36	(2-bromo-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona	MS- (IS). 329,9 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
37	(2-bromo-piridin-3-il)-(2-fluoro-fenil)-metanona	MS (IS) 279,9 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
38	(2-bromo-piridin-3-il)-(3-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 295,9 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
39	(2-bromo-piridin-3-il)-(4-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 295,9 (M+1); TLC (25 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
40	(3-bromo-piridin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 297 (M+1). TLC (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂) R _f = 0,57,
41	ter-butil éster do ácido [2-(2-cloro-benzoil)-fenil]-carbâmico	TLC (10 % de EtOAc/hexanos) R _f = 0,32,
42	(5-bromo-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 296,9 (75 %), 298,9 (100 %) (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,11 (s,1H), 8,99 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 1,9, 7,3), 7,51 (dt, 1H, J = 1,5, 7,9), 7,41 (m, 2H).
43	(2-cloro-fenil)-(3-iodo-pirazin-2-il)-metanona	MS (IS) 344,9 (M ⁺ +1) TLC: R _f = 0,41 (35 % de EtOAc/hexanos)

Preparação 44

(2-amino-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona

[0128] Dissolver ter-butil éster do ácido [2-(2-cloro-benzoil)-fenil]-

carbâmico (850 mg, 2,6 mmol) numa solução de HCl saturado em AcOH (10 mL, ~3N em HCl), agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Concentrar, adicionar CHCl_3 e concentrar (3x) para remover o AcOH remanescente. Dissolver o resíduo em 20 % de i-PrOH/ CHCl_3 , lavar com solução saturada de NaHCO_3 (2x) e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e concentrar dando o composto titular (495 mg, 83 %): MS(IS) 232 (M+1).

Preparação 45

(2-cloro-fenil)-(2-iodo-fenil)-metanona

[0129] Adicionar HCl concentrado (0,5 mL) a uma solução de (2-amino-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona (495 mg, 2,14 mmol) em AcOH glacial (1,1 mL). Resfriar solução a 10°C; adicionar uma solução de nitrito de sódio (156 mg, 2,26 mmol) em água (1 mL) por gotejamento ao longo de 30 min. Após mais 30 min., adicionar água (4°C, 2 mL) e EtOAc (4°C, 4 mL). Adicionar uma solução de KI (425 mg, 2,56 mmol) e I_2 (319 mg, 1,25 mmol) em água (2 mL) por gotejamento ao longo de 25 min. Agitar a 5-15°C durante 2,5 horas em N_2 . Extrair com EtOAc (x3), lavar com solução aquosa 1N de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (x3), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (x3) e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre Na_2SO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-10 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (498 mg, 68 %): MS(IS) 343 (M+1); TLC (10 % de EtOAc/hexanos) R_f = 0,39.

Preparação 46

4,5-diidro-2H-piridazin-3-ona

[0130] Diluir semialdeído succínico (15 % em peso/ H_2O , 1 eq.) em uma mistura de ácido acético/ H_2O (1,5/1), adicionar hidrazina (2,5 eq.) por meio de seringa. Fixar um condensador de refluxo e ajustar em banho de 120°C, agitar. Após 2 horas, neutralizar com NaHCO_3 aquo-

so saturado, extrair com EtOAc, secar sobre MgSO_4 , filtrar e remover solvente sob vácuo dando o composto titular: RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,53 (m, 4H).

Preparação Geral B.

[0131] Combinar a diidropiridazinona apropriada (1 eq.) em uma solução de 5 % de KOH/EtOH e o benzaldeído apropriado. Fixar um condensador de refluxo e aquecer a 60°C , com agitação. Após 1 hora, adicionar HCl aquoso concentrado em pH 3, extrair com EtOAc, secar sobre MgSO_4 , filtrar e remover solvente sob vácuo. Purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0132] Por meio de um método análogo ao da Preparação Geral B, é possível preparar e isolar os compostos a seguir:

Prep. nº	Produto	Dados físicos
47	4(2-cloro-benzil)-piridazin-3-ol	RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H) 2,53 (m 4H)
48	4-(2-cloro-benzil)-6-metil-piridazin-3-ol	RMN ^1H (CDCl_3): δ 10,5 (br s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H 4,06 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Preparação Geral C

[0133] Em um vaso selado, combinar a benzil-piridazina apropriada (1 eq.) em uma solução de ácido acético e dicromato de sódio (2 eq.). Aquecer a 125°C , com agitação. Após 24 horas, concentrar, neutralizar com NaHCO_3 aquoso saturado, extrair com EtOAc, secar sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar. Purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0134] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral C, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
49	(2-cloro-fenil)-(3-hidróxi-piridazin-4-il)-metanona	MS (IS) 235,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 11,64 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69-7,23 (m, 5H)
50	(2-cloro-fenil)-(3-hidróxi-6-metil-piradazin-4-il)-metanona	MS (IS) 249,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 12,11 (br s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 2,29 (s, 3H).

Preparação Geral D

[0135] Combinar a hidróxi-piridazina apropriada (1 eq.) e oxibrometo de fósforo, puro, aquecer a 100°C, e agitar. Após 1 hora, despejar a mistura quente sobre gelo, adicionar NaOH 5N em pH 10, extrair com EtOAc. Secar sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar. Purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0136] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral D, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
51	(3-bromo-piridazin 4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 297,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,34 (ap d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H) 7,51-7,43 (m, 3H).
52	(3-bromo-6-metil-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 313,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,77 (s, 3H).

Preparação 53

4-Etinil-piridina

[0137] Adicionar K_2CO_3 (3,32 g, 24,0 mmol) a uma solução de 4-trimetilsilaniletinil-piridina (3,51 g, 20,0 mmol) em MeOH (40 mL). Após 10 min., adicionar solução aquosa saturada de NH_4Cl (aprox. 10 mL) e agitar. Após 10 min., adicionar $MgSO_4$, filtrar e concentrar à temperatura ambiente. Purificar por meio de destilação em Kugelrohr (50-55°C) dando o composto titular (1,31 g, 64 %): MS(IS) 104 (M+1). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 3,29 (s, 1H); 7,34 (d, 2 0 2H, J = 5,9 Hz); 8,59 (d, 2H, J = 5,9 Hz).

Preparação 54

5-Trimetilsilaniletinil-pirimidina

[0138] Dissolver 5-bromopirimidina (50,0 g, 314,4 mmol) em trietilamina (400 mL), adicionar iodeto de cobre(I) (1,20 g, 6,2 mmol) e agitar a mistura sob nitrogênio. Após 15 minutos; adicionar trimetilsilila acetileno (53,3 mL, 377,3 mmol), seguido de diclorobis(trifenilfosfino) paládio(II) (8,82 g, 12,5 mmol) e agitar à temperatura ambiente. Após 3 horas, filtrar a solução através de Celite®, enxaguando com éter.

[0139] Concentrar o filtrado sob pressão reduzida. Purificação por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo primeiro com hexanos (100 %), depois com hexanos:acetato de etila (3:1) dá o composto titular: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 0,27 (s, 9H).

Preparação 55

4-Trimetilsilaniletinil-piridina

[0140] Aquecer uma mistura de cloridreto de 4-bromopiridina (1,0 eq.), etinil-trimetilsilano (2,0 eq.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 eq.), CuI (0,2 eq.) e diisopropil etila amina (10 eq.) em DMF a 70°C durante 18 horas. Diluir com cloreto de metileno, e lavar com água. Secar sobre $MgSO_4$, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o composto titular MS (IS) 176,0 (M+1); TLC (20 % de éter em hexanos): R_f = 0,1.

[0141] Por meio de um método semelhante ao da Preparação 55, utilizando-se 2-iodopirazina, é possível preparar e isolar o composto a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
56	2-Trimetilsilaniletinil-pirazina	RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,65-8,71 (m, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,45-8,48 (m, 1H), 0,30 (s, 9H)

Preparação 57

2-Tributilestaniletinil-piridina

[0142] Dissolver 2-etinilpiridina (7,14 g, 69,23 mmol) em THF (350 mL) e resfriar a solução a -10°C (gelo/metanol) sob nitrogênio. Adicionar n-butil lítio (1,6 M em hexanos, 47,6 mL, 76,16 mmol) por gotejamento e agitar a mistura. Após 15 minutos, adicionar cloreto de tributilestanho (20,7 mL, 76,2 mmol) por gotejamento. Aquecer a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extinguir a reação com água, diluir com éter, e lavar com cloreto de amônio saturado, depois salmoura. Secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Não é necessário mais purificação, dando o composto titular: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,50-8,54 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 6H), 1,32-1,42 (m, 6H), 1,05-1,10 (m, 6H), 0,88-0,94 (m, 9H).

Preparação 58

Tributil-ciclopropiletinil-estanano

[0143] A uma solução de n-butil lítio (2,5 M em hexanos, 159 mL, 0,398 mol) em THF (800 mL) a -10°C sob nitrogênio, adicionar 5-cloropentino (20 g, 0,195 mol) por gotejamento, manter a temperatura abaixo de 10°C . Após o completamento da adição, deixar a reação aquecer à temperatura ambiente e agitar durante 6 horas, depois adicionar cloreto de tributilestanho (70 g, 0,215 mol) e agitar de um dia para o outro. Despejar a mistura de reação em hexanos (500 mL), la-

var com bicarbonato de sódio saturado (300 mL) e salmoura (300 mL), secar com sulfato de sódio, filtrar, e concentrar dando o composto titular (70 g, 100 %) que pode ser usado sem mais purificação: espectro de massa (m/e): 357 (M + H⁺); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,70-1,49 (m, 6H), 1,49-1,24 (m, 7H), 1,10-0,65 (m, 19H).

Preparação 59

4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-morfolina

[0144] Adicionar 1-azidometil-3,5-bis-trifluorometil-benzeno (1,21 g, 4,5 mmol) a uma solução de 4-tributilestaniletinil-morfolina em tolueno (5 mL) (1,20 g, 3,0 mmol). Ver Berger, D., *et al.*, *Helv. Chim. Acta* (1996) 79(1): 179-91. Enxaguar com N₂, selar em um vaso de reação, e aquecer a 100°C de um dia para o outro. Concentrar, dissolver resíduo em CHCl₃, secar sobre MgSO₄, concentrar. Purificar por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-30 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (710 mg, 66 %); MS(IS) 669 (M+1); TLC: R_f = 0,53 (25 % de EtOAc/hexanos).

Preparação 60

4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina

[0145] Adicionar trimetilsilanoato de potássio (0,651 g, 4,56 mmol, 90 % de pureza) de uma só vez a uma solução de 4-[(trimetilsilanil)etinil]piridina (40,0 g, 228 mmol, Ziessel, R., *et al.* *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6535) e óxido de bis(tributil estanho) (95,2 g, 160 mmol) em THF (400 mL) enquanto se mantinha a temperatura entre 25 - 30°C com um banho de água. Após aproximadamente 1 hora concentrar a solução por meio de evaporação rotativa (50°C), dando um óleo contendo 78-85 % de 4-[(tributilestanil)etinil]piridina, 15-22 % de 4-etinilpiridina e excesso de óxido de bis(tributil estanho). Adicionar 1-azidometil-3,5-bis(trifluorometil)benzeno (73,7 g, 274 mmol) ao óleo e

aquecer a 110°C removendo por destilação quaisquer voláteis requeridos para se obter a temperatura desejada. Aquecer a solução até a reação completar por meio de análise e RMN ^1H (aproximadamente 22 h). Após resfriar a 50°C, diluir a mistura de reação com heptano (600 mL) e agitar à temperatura ambiente. Filtrar a mistura para se remover os sólidos. Purificar a mistura mediante despejamento da solução de heptina numa coluna de gel de sílica (810 g de gel de sílica em um funil de vidro frito de 2 l) e eluir seqüencialmente com heptano (5,2 l), 1:10 de EtOAc:heptano (5,1 l), e 1:3 de EtOAc:heptano (12,6 l). Combinar as frações contendo produto e concentrar por meio de evaporação rotativa obtendo-se 124 g (82 % de rendimento) do composto titular; p.f. 61,9-63,1°C: Análise para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_4\text{Sn}$: Calculado: C, 50,86; H, 5,49; N, 8,47, encontrado: C, 51,08, H, 5,61; N, 8,50,

[0146] Utilizando-se o método semelhante ao da Preparação 60, com os materiais de partida apropriados é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
61	5-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-pirimidina	p.f. = 65-68°C; TLC: R_f = 0,46 (2:1 acetato de etila: cloreto de metileno); espectro de massa (m/e): 664 (M + H+);
62	2-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-pirimidina[1,2,3]triazol-4-il]-pirazina	espectro de massa (m/e): 664(M+H+); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,66-8,72 (m, 1 H), 8,62-8,65 (m, 1H), 8,55-8,61 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,37-1,52 (m, 6H), 1,16-1,33 (m, 6H), 1,06-1,15 (m, 6H), 0,76-0,87 (m, 9H);

		TLC (Sílica, 5:1 Hexanos:Acetato de etila) R _f 0,48
63	3-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina	TLC: R _f = 0,39 (25 % de EtO-Ac/hexanos); MS(IS): 661 (M+1).

Preparação Geral E

[0147] Aquecer uma mistura do etinilestanano apropriado (1,0 eq.) e a azida de benzila apropriada (1,0 eq.) em tolueno até a reação completar-se. Concentrar para remover o solvente em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o produto desejado.

[0148] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral E é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
64	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-(tri-n-butilestanil)-5-fenil-1H-[1,2,3] triazol	MS (IS) 660,1 (M+1); TLC (17 % de éter em hexanos): R _f = 0,1.
65	2-[3-(3,5-bis trifluorometil-benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina	p.f. = 47-50°C; espectro de massa (m/e): 663 (M + H ⁺); TLC: R _f = 0,34 (5:1 Hexanos:Acetato de etila)
66	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-4-tributilestanil-1H-[1,2,3]triazol	MS (m/e): 598 (M - H); TLC: R _f = 0,57 (3:1 Hexanos:Acetato de etila) RMN ¹ H(CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H),

		7,56 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,49-1,62 (m, 6H), 1,23-1,40 (m, 6H), 1,15-1,24 (m, 6H), 0,87 (1, J = 7,3 Hz. 9H)
67	1-(3,5-bis-irifluorometil-benzil)-5-isopropil-4-tributilestanil-1H-[1,2,3] triazol	espectro de massa (n1/e): 626 (M - H)-; TLC (Silica, 4:1 Hexanos:Acetato de etila) Rf 0,52
68	1-(3,5-bis-trifluorometil-bepzil)-5-ciclopropil-4-tributilestanil-1H-[1,2,3] triazol	espectro de massa (m/e): 626 (M + H+); TLC (Silica, 4:1 Hexanos:Acetato de etila) Rf 0,44

Preparação 69

Metil éster do ácido 3-oxo-3-pirimidin-5-il-propionico

[0149] Adicionar uma solução a 25 % em peso de metóxido de sódio em metanol (4,5 mL, 19,8 mmol) a tolueno (40 mL) e aquecer a 85°C sob N₂. Dissolver etil éster do ácido pirimidino-5-carboxílico (2,0 g, 13,2 mmol) em acetato de metila (2,1 mL) e adicionar por gotejamento à solução de tolueno. Aquecer a mistura de reação durante 1 hora e adicionar uma suspensão de metóxido de sódio (715 mg, 13,2 mmol) em acetato de metila (15 mL) por gotejamento. Aquecer a mistura de reação a 85°C de um dia para o outro, resfriar à temperatura ambiente, e despejar em uma solução de glacial ácido acético (12 mL) e água (150 mL). Após agitar durante 1 hora à temperatura ambiente, extrair com acetato de etila (3 x 100 mL), lavar a fase orgânica com salmoura (200 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar, e concentrar sob pressão reduzida dando o composto titular como uma mistura de tautômeros: RMN ¹H (CDCl₃) enol forma δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); ceto forma δ 9,42 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

Preparação 70

Metil éster do ácido 3-oxo-3-pirazin-2-il-propionico

[0150] Dissolver NaOMe (1,5 eq.) em tolueno e aquecer a 90°C. Adicionar uma solução de metil éster de 2-pirazina (1,0 eq.) e acetato de metila (2,0 eq.) em tolueno por gotejamento e aquecer a 90°C. Após 20 horas, concentrar em vácuo à temperatura ambiente. Dissolver o excesso de acetato de metila e refluxar durante 20 horas. Resfriar à temperatura ambiente. Adicionar água. Extrair com EtOAc, secar (Na_2SO_4), filtrar e concentrar em vácuo dando o composto titular: TLC $R_f = 0,58$ (1:1 EtOAc/hexanos)

Preparação 71

Etil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

[0151] Tratar uma solução de isonicotinoilacetato de etila (2,52 g, 13,0 mmol) e azida de 3,5-bis-trifluorobenzila (3,54 g, 13,1 mmol) em DMSO (20 mL) com K_2CO_3 moído (5,72 g, 41,4 mmol). Aquecer a mistura a 40°C e agitar durante 18 horas, depois diluir com H_2O e tratar com HCl 1N até a mistura atingir pH = 7. Extrair a mistura com EtOAc (2 X 50 mL). Combinar fases orgânicas e lavar com H_2O (2 X 50 mL) e salmoura (50 mL), depois secar, filtrar, e concentrar a camada orgânica. Triturar material bruto com hexanos, depois recrystalizar sólido de 40 % de EtOAc/hexanos para dar o composto titular (2,80 g, 48 %). MS (EI+) 445,2 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (dd, 2H, J = 1,5, 4,4), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,13 (dd, 2H, J = 2,0, 4,4), 5,56 (s, 2H), 4,27 (q, 2H, J = 7,3), 1,28 (t, 3H, J = 7,3). Analítica ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$): calculado C, 51,36; 3,18; N, 12,61. Encontrado: C, 51,35; H, 3,21; N, 12,52.

[0152] Por meio de um método semelhante ao da Preparação 71 é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
72	etil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 382,1 (M+1), MS (ES-) 380,0 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,42 (q, 2H, J = 7,4), 2,50 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J = 7,4).
73	metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 431,1 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51-(m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,40'(m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).
74	metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	R _f = 0,42 (2:1 de hexanos/EtOAc); MS (IS): 444,1 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).
75	metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 431,29 (M+1); TLC R _f = 0,29 (1:1 EtOAc/hexanos)
76	metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)
77	etil éster do ácido 1-(3,5-dicloro-benzil)-5-piridin-4-il-1H-	MS (IS) 377,0, 379,0 (M+1); TLC R _f = 0,50 (7 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂).

	[1,2,3]triazol-4-carboxílico	
--	------------------------------	--

Preparação 78

Etil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

[0153] Combinar uma solução de etóxido de sódio (5,5 mL, 21 % em peso em etanol) e malonato de dietila (2,50 mL, 16,5 mmol) em etanol (26 mL) com uma solução de 1-azidometil-3,5-bis-trifluorometil-benzeno (4,40 g, 16,3 mmol) em etanol (6 mL) e aquecer a 80°C. Após 7 horas, resfriar à temperatura ambiente. Concentrar mistura em vácuo e dissolver o óleo viscoso em H₂O (20 mL). Adicionar HCl aquoso 1 N até a solução atingir pH 2-3. Coletar o precipitado branco por meio de filtração e secar sob pressão reduzida dando o composto titular; MS (IS) 384,0 (M+H), MS (ES-) 382,1 (M-E); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, J = 7,3), 1,22 (t, 3H, J = 7,3).

Preparação 79

Etil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

[0154] Combinar PCl₅ (5,73 g, 27,5 mmol) com uma solução de etil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (5,30 g, 13,8 mmol) em tolueno (150 mL) e aquecer a 50°C. Após 2 horas, resfriar à temperatura ambiente, concentrar solução e dissolver material bruto em éter (100 mL). Lavar a solução orgânica com NaHCO₃ saturado (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto que passa pelo *bypass* através de um plugue curto de gel de sílica eluindo-se com um gradiente linear de 50 % a 80 % de EtOAc/hexanos, depois recristalizar de 1:1 de éter de dietila:éter de petróleo (150 mL). MS (IS) 402,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H),

5,67 (s, 2H), 4,43 (q, 2H, J = 7,0), 1,40 (t, 3H, J = 7,0).

Preparação Geral F

[0155] Adicionar uma solução de LiOH•H₂O (10 eq.) em água a uma solução do éster apropriado (1 eq.) em dioxano. Agitar sob N₂ de um dia para o outro. Acidificar a um pH de 1-2 com solução de HCl 5N e remover o precipitado por meio de filtração. Secar o material em vácuo dando o produto desejado.

[0156] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral F, utilizando-se os materiais de partida apropriados é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
80	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[4,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 372 (M ⁺ -1); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO): 5,89 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 8,15 (s, 1H)
81	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 415 (M ⁺ -1); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO): 5,76 (s, 2H); 7,43 (d, 2H, J = 5,9 Hz); 7,70 (s, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,66 (d, 2H, J = 5,9Hz)
82	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 418,1 (M+1)
83	ácido 1-(3,5-dicloro-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 349,0, 351,0 (M+1)
84	ácido 5-cloro-l-(3,5-dicloro-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (FAB) 305,9 M ⁺ ; TLC R _f = 0,05 (7 % de MeOH/CH ² Cl ₂)

85	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (ES-) 415,1 (M-H); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,05 (br s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 1,5), 8,05 (s, 1H), 7,85 (dt, 1H, J = 2,0, 7,8), 7,71 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 4,9, 7,8), 5,79 (s, 2H).
86	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(ES-) 352,1 (M-H); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).
87	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	R _f = 0,40 (2:1 de CHCl ₃ /MeOH); MS (IS): 416,1 (M+1)
88	ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 5,69 (s, 2H)

Preparação Geral G

[0157] Adicionar N,O-dimetil-hidroxilamina (1,3 eq.), EDCI (1,3 eq.), e DMAP (0,6-1,3 eq.) a uma solução do ácido carboxílico apropriado (1 eq.) em CH₂Cl₂ (0,3 M). Agitar a solução à temperatura ambiente durante 5-24 horas, depois diluir com CH₂Cl₂, e lavar com água, NaHCO₃ saturado, e salmoura. Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica e purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea ou recristalização.

[0158] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral G, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
89	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	Recristalizado de iPrOH/hexanos MS(IS) 460,1 (M-H), MS(ES) 458,1 (M-H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 7,6), 7,43 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H, J- 4,8, 7,7), 5,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (br s, 3H).
90	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 397,1 (M+H), MS (ES-)395,1 (M-H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 6 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,45, (brs, 3H), 2,46 (s, 3H)
91	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 461,2 (M+1); TLC R _f = 0,47 (5 % de MeOH/CHCl ₃)
92	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 417,0(M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (br s, 3H).

93	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (br s, 3H).
94	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,21 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,32 s, 3H); Espectro de massa (m/e): 460,1 (M
95	metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 5 H), 7,24-7,22 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). Espectro de massa (m/e): 459,1 (M + H $^+$).

Preparação 96

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol

[0159] Dissolver metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico em MeOH. Adicionar NaBH_4 (2,64 g, 3 eq.) e aquecer sob refluxo de um dia para o outro (70°C). Resfriar à temperatura ambiente e despejar lentamente em um funil de separação contendo um volume igual de água. Extrair com CH_2Cl_2 . Concentrar e recrystalizar de EtOAc/Hexanos dando 7,0 g (75 %) do composto titular. MS (IS) 403,2 (M+1); RMN ^1H : (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,65 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H) 8,53-8,52 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 5,83 (s, 2H),

4,59 (s, 2H).

Preparação 97

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído

[0160] Adicionar uma solução de LiBH_4 (65 mL, 2M em THF) a uma solução de etil éster do ácido 1-(3,5-bistrifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (15,0 g, 37,3 mmol) em THF (150 mL) a 0°C. Após a adição estar completa, agitar a solução à temperatura ambiente durante 6 horas, depois resfriar novamente a 0°C. Extinguir cuidadosamente com a adição lenta de HCl 5N (50 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 30 min., depois neutralizar com NaOH 5N. Diluir a mistura com água (100 mL) e extrair com EtOAc (2 X 50 mL). Combinar as fases orgânicas e lavar com água (100 mL), e salmoura (100 mL) depois secar, filtrar, e concentrar dando o álcool que foi usado na reação seguinte sem mais purificação.

[0161] Adicionar periodinano de Dess-Martin (19,0 g, 44,8 mmol) a uma solução que se encontra a 0°C do álcool acima em CH_2Cl_2 (100 mL). Agitar a solução a 0°C durante 15 min., depois à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionar mais periodinano de Dess-Martin (1,7 g, 4,0 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 1 hora. Despejar a solução em NaOH 5N frio (70 mL) e extrair com éter (3 X 150 mL). Combinar as fases orgânicas e lavar com NaOH 1N (100 mL), água (100 mL), e salmoura (100 mL), depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea dando o composto titular. MS (IS) 358,1(M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H).

[0162] Utilizando o método semelhante ao da Preparação 97, utilizando o éster apropriado, é possível preparar e isolar o composto a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
98	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído	MS (IS) 401,1 (M+1). RMN ¹ H (CDCl ₃): δ , 10,14 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 4,0, 1,7 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H).

Preparação 99

1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol

[0163] Dissolver 1-cloro-2-etinil-benzeno (22,1 g, 162 mmol) em THF (300 mL) e adicionar lentamente brometo de metil magnésio (50 mL, 3,0 M em éter). Agitar a solução à temperatura ambiente durante 40 min., depois adicionar uma solução de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído (29,6 g, 82,8 mmol) em THF (160 mL). Agitar a solução resultante à temperatura ambiente durante 2 h. depois despejar em água gelada (500 mL) e HCL 1N (150 mL) e extrair com EtOAc (3 X 200 mL). Combinar as fases orgânicas e lavar com NaHCO₃ saturado (200 mL) e salmoura (200 mL) depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de trituração com 30 % de éter/hexanos dando o composto titular. MS (IS) 494,0 (M+1), MS (ES-) 492,0 (M-1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 1,9, 7,3), 7,37 (dd, 1H, J 1,4, 7,9), 7,25 (dt, 1H, J = 2,0, 7,3), 7,19 (dt, 1H, J = 1,5, 7,3), 5,92 (d, 1H, J = 6,7), 5,62 (s, 2H), 2,79 (d, 1H, J = 6,4).

[0164] Utilizando um método semelhante ao da Preparação 99, utilizando o aldeído apropriado, é possível preparar e isolar o composto a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
100	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol	MS (IS) 536,0 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,85 (s, 1H), 5,59 (s, 2H).

Preparação 101

1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona

[0165] Dissolver 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol (33,5 g, 67,8 mmol) em CH₂Cl₂ (300 mL) e tratar com MnO₂ (50,0 g, 556 mmol). Agitar a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro depois filtrar através de um leito de Celite® e concentrar o filtrado. Purificar o material bruto por meio de trituração com 30 % de éter/hexanos MS (IS). 492,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J 1,5, 7,8), 7,46 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8), 7,40 (dt, 1H, J = 1,5, 7,4), 7,29 (dt, 1H, J = 1,5, 7,4), 5,68 (s, 2H).

Preparação 102

1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona

[0166] Resfriar uma solução de 1-cloro-2-etinilbenzeno 4,0 mL, 32,8 mmol) em THF anidro (25 mL) sob nitrogênio a 0°C. Adicionar por meio de seringa brometo de etilmagnésio, 3,0 M em éter (9,7 mL, 29,3 mmol) com agitação. Após 30 minutos, remover do banho de gelo e adicionar por meio de seringa uma solução de metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,73 g, 23,4 mmol) em THF (35 mL). Após 2 horas, extinguir com NH₄Cl aquoso saturado e extrair com acetato de etila, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar sob vácuo. Purificar por meio de

cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/acetato de etila) dando o composto titular: MS (IS) 534,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,59 (s, 2H).

[0167] Utilizando-se o método semelhante ao da Preparação 102, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
103	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]tiazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	MS (IS) 472,1 (M+H), 470,1 (M-H); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H, J = 7,9, 1,6), 7,71 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,2, 1,3), 7,41 (dt, 1H, J = 7,9, 1,6), 7,31 (dt, 1H, J = 8,2, 1,3), 5,66 (s 2H) 2,61 (s,3H)
104	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	m.p = 50-54 °C; MS (we): 535 (M+H+); TLC: R_f = 0,34 (11 Acetato de etila: Hexanos)
105	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	p.f. = 100-101°C; MS (m/e): 535 (M + H+); TLC: R_f = 0,12 (1:1 Acetato de etila:Hexanos).
106	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	p.f. = 165-169°C; MS (m/e): 536 (M + H+); TLC: R_f = 0,27 (sílica, 1:1 Acetato de etila:Hexanos)

Preparação 107

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-

fenil)-3-(2,2-dimetóxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona

[0168] Combinar 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (600 mg, 1,126 mmol) e 40 mL de benzeno, adicionar 1,1 dimetóxi-3-nitropropano (253,2 mg, 0,225 mL, 1,689 mmol), 1,4-fenileno diisocianato e 30 gotas de trietilamina (~0,25 mL). Aquecer a mistura em refluxo. Após 8 horas, adicionar mais 500 mg de 1,4-fenileno diisocianato e 200 mg de 1,1 dimetóxi-3-nitropropano seguido de 20 gotas de trietilamina. Continuar aquecendo durante mais 20 h. e, depois, resfriar à temperatura ambiente. Diluir a mistura com 1 mL de água, agitar durante 10 min. e despejar a mistura através de um leito de Celite® (1 cm) e extrair 3 vezes com CH₂Cl₂ (100 mL cada vez) e uma vez com EtOAc (50 mL). Secar os orgânicos combinados com MgSO₄, filtrar, e concentrar. Purificação por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/acetato de etila) proporciona 50 mg do composto titular. MS (aspci): *m/z* = 633,9 (M+1 (-Me)), 635,1 (M-1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 1H), 7,48-7,10 (m, 10 H), 5,37 (s, 2H), 4,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,41 (s, 6H), 3,70 (q, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,21 (s, 6H), 3,1-3,2 (m, 2H).

[0169] Por meio de um método análogo ao da Preparação 107, utilizando-se os materiais de partida apropriados é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
108	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H(1,2,3]triazol-4-il]-{5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-isoxazol-4-il]-metanona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 1,34-1,70 (m, 5H), 3,23 (td, 2H, <i>J</i> = 6,84, 1,70 Hz), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,2-7,45 (m, 7H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,70-132 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,55, 1,65 Hz), 7,53 (s, 1H), 8,50

		(d, 1H, J = 1,46 Hz), 8,78 (dd, 1H, J = 4,87, 1,47 Hz).
109	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona	Massa Exata 691,14; espectro de massa (ESI) 714,1 <i>m/z</i> (M+Na); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 1,38-1,80 (m, 6H), 3,48 (At, 1H) 3,78 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,93 (ABq, 2H, J = 13,31 Hz, Δv = 64,63 Hz) 5,47 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, J = 7,51, 2,04 Hz), 7,86 (s 1H) 8 78 (m, 2H).
110	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metafona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 1,40-1,63 (m, 6H), 1,66-1,72 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H, 4,69 (t, 1H, J = 3,23 Hz), 4,94 (ABq, 2H, J = 13,19, Δv = 66,43 Hz), 5,51 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,35 7,44 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 111), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,76 (dd, 1H, J = 4,86, 1,67 Hz); TLC R _f = 0,3 (10 % de éter/diclorometano).
111	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-isoxazol-4-il]-	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 1,32-1,72 (m, 6H), 3,23 (td, 2H; J = 6,75, 1,39 Hz) 3,44 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,07 (dt, 1H, J = 9,76, 6,53 Hz), 4,60 (bt, 1H, J = 3,32 Hz) 5,43 (s, 2H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,32-7,43

	metanona	(m, 4H), 7,72 (dd, 1H, J = 7,71, 1,66 Hz), 7,86 (s, 1H), 8,80 (m, 2H).
112	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetraidro-piran-2-iloximotil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 691,2 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,72-7,18 (m, 11H); 5,48 (s, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,80-1,37 (m, 6H).
113	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-chloro)-fenil)-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 663,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,50 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,56-7,16 (m, 10H), 5,44 (s, 2H), 5,29 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,84-3,74 (m, 4H), 3,33 (d, J = 4,4 Hz, 2H).
114	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-(2,2-dimetóxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,27 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,38 (d, J = 4,1 Hz, 2H). TLC 50 % de EtOAc/Hexano), R _f = 0,13
115	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-isoxazol-4-il}-	MS (IS) 705,5 (M+1), TLC (30 % de EtOAc/Hexano), R _f = 0,15

	metanona	
116	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetraidropiran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS(ES) 693,2 (M+1) TLC R_f = 0,50 (10 % CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)

Preparação Geral H

[0170] Dissolver alquino apropriado (1 eq.) em tolueno (0,1 M) e tratar a solução com o nitroalcóxi-tetraidropirano apropriado (5 eq.), 1,4-diisocianato-benzeno (5 eq.), e trietilamina (5 eq.). Aquecer a solução a 110°C de um dia para o outro, adicionar água e filtrar através de um leito de Celite®. Lavar o sólido com EtOAc e lavar o filtrado com salmoura. Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica e usar o material sem mais purificação. Dissolver o material acima em MeOH (0,1 M) e tratar com AcOH ou p-TsOH·H₂O (2 eq.). Agitar a solução à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar a solução e re-dissolver o material bruto em EtOAc. Lavar a solução orgânica com NaHCO₃ saturado, depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea o que dá o composto titular.

[0171] Por meio de um método semelhante ao da Preparação H, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
117	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (ES) 565,0 (M+1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,63 (dd, 1H, J = 1,8, 8,0), 7,36 (dt, 1H, J = 1,5, 7,3), 7,31 (dt, 1H, J = 1,9, 7,8), 7,11 (dd, 1H, J = 1,5, 7,8), 5,55 (s,

		2H), 4,84 (d, 2H, J = 7,4), 3,74 (t, 1H, J = 7,4).
118	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 579,0 (M+1); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H, J = 1,0, 7,3), 7,27 (dt, 1H, J = 1,5, 7,8), 7,12 (dd, 1H, J = 1,0, 7,8), 5,53 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 5,9), 3,19 (t, 2H, J = 5,9), 2,35 (br s, 1H).
119	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 545,1 (M+H), 543,1 (M-H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 7,6, 2,2), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,40 (m; 2H), 7,22 (dd, 3H, J = 8,0, 1,6), 5,53 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J = 7,6), 4,08 (t, 1H, J = 7,6), 2,55 (s, 3H).
120	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS), 558,9 (M+1) ⁺ , MS (ES-) 556,9 (M-1) ⁻ . RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 2,0, 7,3), 7,51 (s, 2H), 7,36, (dt, 1H, J = 1,5, 7,3), 7,30 (dt, 1H, J = 2,0, 7,8), 7,18 (dd, 1H, J = 1,5, 7,8), 5,49 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 5,4), 3,17 (t, 2H, J = 5,4), 2,51 (s, 3H), 1,70 (br s,

		1H).
121	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-metil)-isoxazol-4-il]-metanona	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,82 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,42 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,38 (s, 1H); espectro de massa (apci) <i>m/z</i> 609,0 (M+1)
122	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[12,3]triazol-4-il]-15-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 3,15 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,86 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,21-7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,59, 1,87 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,63 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H); espectro de massa (ESI) <i>m/z</i> 604,1 (M-OH).

Preparação Geral J

[0172] Dissolver o 5-clorotriazol apropriado (1 eq.) na amina, (20-120 eq.) e agitar a 80-110°C. A amina pode encontra r-se em solução em um solvente adequado, como MeOH ou THF. Após 2-20 horas, diluir a solução com EtOAc (25 mL) e lavar com HCl 1N (20 mL), água (20 mL), e NaHCO₃ saturado (20 mL). Secar, filtrar, e concentrar a fase orgânica, depois purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea.

[0173] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral J, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
123	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 616,1 (M+1), MS (ES-) 614,1 (M-1); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (Ad, 1H, J = 1,5, 7,8), 7,62 (s, 2H), 7,37 (dt; 1H, J=1,4, 7,4), 7,29, (dt, 1H, J = 1,4, 7,8), 7,12 (dd, 1H, J = 1,0, 7,8), 5,43 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J = 6,8), 4,03 (t, 1H, J = 7,6), 3,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H)
124	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 630,1 (M+1), MS (ES-) 628,0 (M-1); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,66,(dd, 1H,J = 1,4, 7,8), 7,62 (s, 2H), 7,34 (dt, 1H, J = 1,0, 7,4), 7,26 (dt, 1H, J = 2,0, 7,9), 7,12 (dd, 1H, J = 1,0, 7,9), 5,42 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 6,0), 3,73 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, J = 6,0), 3,00 (m, 4H),21,24 (br s, 1H).
125	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 574,3 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H); 7,67 (dd, 1H, J = 7,7, 1,9) 7,60 (s, 2H), 7,35 (dt. 1H. J = 8,0, 1,7), 7,29 (dt, 1H, J = 7,1, 2,0), 1,15 (dd, 1H, J = 5,0, 1,3), 5,42 (s, 2H), 4,83 (brs, 2H), 4,22 (brs, 1H), 2,78

		(s, 6H).
126	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 588,1 (M+H), 586,1 (M-H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,8, 1,8), 7,60 (s, 2H), 7,33 (dt, 1H, J = 7,9, 1,5), 7,27 (dt, 1H, J = 8,3, 1,8), 7,16 (dd, 1H, J = 8,3, 1,1), 5,41 (s, 2H), 4,07 (dt, 2H, J = 6,7, 6,1), 3,20 (t, 2H, J = 6,1), 2,78 (t, 1H, J = 6,7), 2,76 (s, 6H).
127	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 646,1 (M+H); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 7,7, 1,8), 7,62 (s, 2H), 7,36 dt, 1H, J = 8,0, 1,5), 7,28 (dt, 1H, J = 7,7, 1,1), 7,15 (dd, 1H, J = 8,0, 1,1), 5,40 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, J = 6,3), 2,69 (m, 4H).

Preparação Geral K

[0174] Dissolver o álcool protegido apropriado (1 eq.) em THF, água e HOAc e aquecer a 60°C. Agitar de 5-24 horas, concentrar em vácuo, extrair com EtOAc, lavar com água, NaHCO₃ aquoso saturado, salmoura, secar (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por meio de cromatografia dando o composto titular.

[0175] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral K, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
128	[1-(3,5-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-	MS(IS) 609,1 (M+1); TLC R _f = 0,50 (20 % CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)

	cloro-fenil)-3-hidroxi-metil-isoxazol-4-il]-metanona	
129	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-metil-isoxazol-4-il]-metanona,	MS (IS) 607,0 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62-7,37 (m, 5H), 7,35 (s, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H).
130	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 620,1 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,50-7,09 (m, 10H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
131	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-(1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro fenil)-3-hidroxi-metil-isoxazol-4-il]-metanona	Massa Exata 608,08; espectro de massa (apci): m/z = 609,0 (M+1); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,38 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H).
132	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-metil-isoxazol-4-	MS(APCI) m/z 608(M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 4,81 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,58-7,61 m, 1H), 7,73 (dd, J =

	il]-metanona	7,65, 1,72 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,80 (m, 1H).
133	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS(ESI) <i>m/z</i> 608,1 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 3,64 (bs, 2H), 4,81(s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,74 (dd, J = 7,61, 1,76 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,82 (br s, 2H);

Preparação 134

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona

[0176] Combinar [1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (0,17 g, 0,26 mmol) em diclorometano (3,0 mL), adicionar ácido 3-cloroperoxibenzóico (0,12 g, 0,50 mmol) e agitar à temperatura ambiente. Após 2 horas, diluir com EtOAc, lavar com NaOH 1N, água e salmoura, secar, filtrar, e concentrar. Purificar por meio de cromatografia por vaporização instantânea utilizando-se um gradiente linear de 50 % a 80 % de EtOAc em hexano dando o composto titular. MS (IS) 678,0 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,09(s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,14 (m, 2H).

Preparação Geral L

[0177] Adicionar periodinano Dess-Martin (1,5 eq.) a uma solução do álcool apropriado (1 eq.) em diclorometano (0,05 M - 0,5 M). Agitar a 0°C durante 30 min., depois à temperatura ambiente e durante 1-5 horas. Diluir com éter e lavar com 0,NaOH 1N frio, água, e salmoura. Secar, filtrar, e concentrar a fase orgânica e purificar o material bruto por

meio de cromatografia por vaporização instantânea dando o composto titular.

[0178] Alternativamente, sob N_2 , carregar um frasco secado em estufa com cloreto de oxalila (2M em CH_2Cl_2 , 1,2 eq.) e resfriar em uma calda de gelo seco/acetona. Adicionar DMSO (3 eq.) lentamente por meio de seringa e agitar durante 15 minutos. Adicionar o álcool de interesse (1 eq.) em CH_2Cl_2 anidro (0,4 M) lentamente por meio de seringa e agitar durante 1 hora. Adicionar TEA (5 eq.) lentamente por meio de seringa e agitar 2 horas enquanto o banho é deixado expirar. Extinguir H_2O , extrair com éter, secar sobre $MgSO_4$, filtrar e concentrar sob vácuo dando o composto titular.

[0179] Utilizando-se métodos semelhantes ao da Preparação Geral L, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
135	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2- cloro-fenil)-isoxazol-3- carbaldeído	MS (IS) 614,0 (M+1), MS (ES-) 612,0 (M-1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,01 (m, 4H).
136	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2- cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído	MS (IS) 628,1 (M+1), MS (ES-) 626,0 (M-1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (t, 1H, J = 1,0), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 1,9, 7,8), 7,63 (s, 2H), 7,38 (dt, 1H, J = 1,3, 7,8), 7,31 (dt, 1H, J = 1,9, 7,8), 7,16 (dd, 1H, J = 1,0, 7,8), 5,43 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, J = 1,0), 3,72 (m, 4H), 2,97 (m, 4H).
137	4-[1-(3,5-bis-	MS (IS) 572,1 (M+H), 570,1 (M-

	trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldeído	H); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,89- (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,44 (s, 6H).
138	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído	MS (IS) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5), 7,60 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H, J = 7,8, 1,5), 7,38 (dt, 1H, 7,8, 1,5), 7,21 (dd, 1H, 7,8, 1,5), 5,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53(m, 4H), 3,12 (m, 4H).
139	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldeído	MS (IS) 543,0 (M+H), 541,0 (M-H); RMN ^1H , (400 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 2,58 (s, 3H),
140	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído	MS (IS) 556,9 (M+1), MS (ES-) 554,9 (M-1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 2,0, 7,8), 7,52 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).
141	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-	MS (IS) 606,0 (M+1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 7,84 (s, 11), 7,65 (m,

	[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldeído	1H), 7,44 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,56 (s, 2H).
142	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldeído	MS (IS) 605,0 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 10,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,10 (m, 11H), 5,48 (s, 2H).
143	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-carbaldeído	RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 10,11 (s, 1H), 8,78 (ap d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,45-6,88 (m, 7H), 5,54 (s, 2H)
144	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldeído	TLC R _f 0,54 (EtOAc); RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 10,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 5,93 (s, 2H).

Preparação Geral M

[0180] Em um vaso de pressão, diluir o acetal de interesse (1 eq.), com ácido acético/H₂O (2:1, 0,1 M). Selar e aquecer a 125°C durante 48 horas. Concentrar, neutralizar com NaHCO₃ aquoso saturado, extrair com acetato de etila, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar sob vácuo.

[0181] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral M, utilizando-se os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
145	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído	MS (IS) 619,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59-7,19 (m, 10H), 5,45 (s, 2H), 4,10 (d, J = 1,3 Hz, 2H),
146	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-4-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetaldeído	MS (IS) 619,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,70 (s, 1H), 7,87-7,07 (m, 12H), 5,49 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,10 (s, 2H),
147	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-4-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetaldeído	TLC R _f 0,04 (75 % de EtO-Ac/Hexano), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,60 (s, 1H) indica aldeído
148	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-4-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetaldeído	TLC R _f 0,07 (75 % de EtO-Ac/Hexano), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,61 (s, 1H) indica aldeído
149	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-4-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetaldeído	TLC R _f 0,07; (50 % de EtO-Ac/Hexano), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,75 (s, H) indica aldeído
150	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-	MS (IS) 621,1 (M+1), TLC (50 % de EtOAc/Hexano x 3), R _f = 0,30.

	acetaldeído	
151	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-clorobenzoil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído	RMN ^1H (CDCl_3 : δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (ap. t, 2H), 7,87 (br s, 2H), 7,59-7,06 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H)

Preparação Geral N

[0182] Adicionar diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,16 g, 0,2 mmol) a uma mistura desgaseificada de (2-bromo-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona (1 eq.), o acetileno de interesse (1,1 eq.), CuI (0,11 g, 0,6 mmol), e trietilamina. Aquecer a mistura em refluxo em N_2 durante 1-2 horas. Concentrar, dissolve o resíduo em 20 % de i-PrOH/ CHCl_3 , lavar com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e retro-extrair (2X). Lavar com salmoura, secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea dando o composto titular.

[0183] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral N, utilizando-se os materiais de partida apropriados é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
152	(2-cloro-fenil)(2-piridin-4-iletinil-piridin-3-il-metanona	MS(IS) 319(M+1); TLC: R_f = 0,16,(1 % ACN/ Et_2O)
153	(2-cloro-fenil)-(2-piridin-2-iletinil-piridin-3-il)-metanona	MS(IS) 319(M+1); TLC: R_f = 0,25 (10 % ACN/ Et_2O)

154	(2-cloro-fenil)-(2-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-metanona	espectro de massa (m/e): 319 (M + H ⁺); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,78-8,80 (m, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,42-8,43 (m, 1H), 8,01-8,05, (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 1H); HPLC 98,1 %; TLC (sílica, 2:1 Hexanos:Acetato de etila) R _f 0,14
155	(2-cloro-fenil)-[2-(3-metil-but-1-inil)-piridin-3-il]metanona	espectro de massa (m/e): 284 (M + H ⁺); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,69-8,70 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 5H), 2,41-2,51 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,91 Hz, 6H); TLC (Sílica, 2:1 Acetato de etila: Cloreto de metileno) R _f 0,29
156	(2-cloro-fenil)-(2-pirimidin-5-iletinil-piridin-3-il)-metanona	p.f. = 111-112°C; espectro de massa (m/e): 320(M + H ⁺); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,26-7,49 (m, 4H); HPLC >99 %; TLC (Sílica, 8:1,5 : 0,5 Cloreto de metileno: Acetato de etila: Metanol) R _f 0,23
157	(2-cloro-fenil)-(2-piridin-4-iletinil-piridin-3-il)-metanona	espectro de massa (m/e): 319 (M + H ⁺); RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ 8,74-8,82 (m, 1H), 8,44-8,57 (m, 2H), 8,09-8,17 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 2H);

		TLC (Sílica, Diclorometano) R_f 0,28
--	--	--

Preparation 158

(2-cloro-fenil)-(2-prop-1-ynil-piridin-3-il)-metanona

[0184] Dissolver (2-bromo-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metafona (18,0 g, 60,8 mmol) em tolueno (600 mL) e purgar a solução com nitrogênio. Após 10 minutos, adicionar tributil(1-propinil)estanho (22,2 mL, 72,9 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfino)paládio (2,10 g, 1,82 mmol) e aquecer a mistura à temperatura de refluxo. Após 2 horas, resfriar a mistura à temperatura ambiente e concentrar. Purificação por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com hexanos:acetato de etila (de 5:1 a 2:1) dá o composto titular: p.f. = 45-49°C; espectro de massa (m/e): 256 (M + H⁺); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,67-8,68 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 1,74 (s, 3H); HPLC 98,4 %; TLC (Sílica, 2:1 Hexanos:Acetato de etila) R_f 0,20.

[0185] Por meio de um método semelhante ao da Preparação 158, é possível preparar o composto a seguir de maneira análoga.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
159	(2-cloro-fenil)-(2-ciclopropiletil-piridin-3-il)-metanona	Purificação por meio de HPLC de fase reversa (C18) eluindo-se com acetonitrila:água p.f. = 70-71°C; espectro de massa (m/e): 282(M + H ⁺); RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,67-8,69 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 7,30-7,53 (m, 5H), 1,12-1,21 (m, 1H), 0,70-0,78 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H); HPLC 97,8 %; TLC (Sílica, 1:1 Acetato de etila:Hexanos) R_f 0,36.

Preparação Geral O

[0186] Combinar ter-butil-dimetil-prop-2-inilóxi-silano (3,0 eq.) em THF e resfriar a 0°C. Adicionar brometo de etilmagnésio (3,0 eq.) e agitar a mistura a 0°C. Após 0,5 hora, adicionar uma solução do aldeído apropriado (1,0 eq.) como uma solução em THF na mistura acima de maneira por gotejamento e agitar a mistura a 0°C e à temperatura ambiente durante 0,5 hora. Despejar a mistura em solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extrair com éter, secar a camada orgânica combinada com MgSO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0187] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral O, utilizando-se os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
160	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-but-2-in-1-ol	MS (IS) 528,1 (M+1); TLC (50 % Et ₂ O em hexanos): R _f = 0,2.
161	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-but-2-in-1-ol	MS (IS) 570,1 (M+1); TLC (50 % Et ₂ O em hexanos): R _f = 0,1.

Preparação Geral P

[0188] Combinar o álcool apropriado (1,0 eq.) em diclorometano, adicionar peneiras moleculares de 4 Å (pó) e agitar a mistura. Após 10 min. adicionar N-óxido de N-metila morfolina (2,0 eq.) na mistura acima e agitar. Após 10 min. adicionar TPAP (0,1 eq.) à mistura e agitar à

temperatura ambiente. Após 20 min. filtrar a mistura através de um leito de gel de sílica e concentrar o filtrado em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0189] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral P, utilizando-se os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
162	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-but-2-in-1-ona	MS (IS) 526,1 (M+1); TLC (30 % Et ₂ O em hexanos): R _f = 0,2.
163	1-[1-3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-but-2-in-1-ona	MS (IS) 568,1 (M+1); TLC (50 % Et ₂ O em hexanos): R _f = 0,3.

Preparação Geral Q

[0190] Combinar cloreto de ácido de 2-clorofenilidroximimoila (2,0 eq., ver: Hussein, A Q. *et al* , J. Heterocycl. Chem. 1983, 20(2), 301-304,) e isoxazol apropriado (1,0 eq.) em EtOAc (3,0 mL), adicionar trietilamina (2,5 eq.) e agitar a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas, e 50°C durante 18 horas. Tratar a mistura de reação com solução saturada de bicarbonato de sódio, extrair com éter, secar as camadas orgânicas com MgSO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0191] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral Q, utilizando-se os materiais de partida apropriados, é possível

preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
164	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 679,1 (M+1); TLC, (50 % Et ₂ O em hexanos): R _f = 0,3.
165	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(tent-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 721,2 (M+1); TLC (50 % Et ₂ O em hexanos): R _f = 0,2.

Preparação Geral R

[0192] Combinar o álcool protegido apropriado (1,0 eq.) em metanol, adicionar ácido toluenossulfônico (1,3 eq.) e deixar a mistura agitando à temperatura ambiente. Após 18 horas, concentrar isto em vácuo, diluir o resíduo em éter, lavar a solução orgânica resultante com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, secar, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0193] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral R, utilizando-se os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
166	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 564,9 (M + 1); TLC (30 % hexanos em Et ₂ O): R _f = 0,1.

167	[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona	MS (IS) 607,0 (M+1); TLC (20 % de éter em hexanos): $R_f = 0,1$.
-----	--	---

Preparação 168

[1-(3,5-bis trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]metanona

[0194] Combinar [1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (1,0 eq.) e morfolina (3,0 eq.) e aquecer a 50°C. Após 18 horas, diluir a mistura com diclorometano e lavar com água, secar a camada orgânica com $MgSO_4$, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando o composto titular. MS (IS) 616,0 (M+1); TLC (50 % de EtOAc em hexanos): $R_f = 0,1$.

Preparação Geral S

[0195] Combinar o álcool apropriado (1,0 eq.) em diclorometano, adicionar periodinano de Doss-Martin (2,0 eq.) e deixar a mistura agitando à temperatura ambiente. Após 1 hora, concentrar em vácuo e diluir o resíduo com éter e lavar com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, secar a camada orgânica com $MgSO_4$ anidro, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0196] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral S, utilizando-se os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
169	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-y]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbaldeído	MS (IS) 614,1 (M+1); TLC (50 % de éter em hexanos): $R_f = 0,1$.
170	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbaldeído	MS (IS) 605,0 (M+1); TLC (33 % de EtOAc em hexanos): $R_f = 0,1$.

Preparação 171

[0197] Etil éster do ácido 5-cloro-1-(3,5-dicloro-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

[0198] Combinar etil éster do ácido 1-(3,5-dicloro-benzil)-5-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1 eq.) com PCl_5 (2 eq.) em tolueno e aquecer a 40-50°C até a reação completar-se. Concentrar a mistura, tratar com NaHCO_3 aquoso e extrair com Et_2O . Secar os extratos combinados sobre Na_2SO_4 , concentrar, e purificar por meio de cromatografia em sílica gel. MS (IS) 334,0, 336,0 (M+1).

Preparação 172

2-cloro-4-fluoro-benzilamina

[0199] Adicionar trifenilfosfina (129,9 g, 495 mmol) a uma solução de 1-azidometil-2-cloro-4-fluoro-benzeno (61,2 g, 330 mmol) em THF (500 mL) e água (30 mL). Agitar à temperatura ambiente até não haver mais evolução de N_2 . Adicionar 100 mL de MeOH e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrar; acidificar a pH 1 com solução de HCl 1N; lavar com CH_2Cl_2 (3 vezes). Basificar camada aquosa com solução de NaOH 5N, extrair com CH_2Cl_2 (3 vezes), secar

sobre MgSO_4 . Concentrar dando o composto titular (38,5 g, 13 %) como um líquido transparente. MS (IS) 160 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,90 (s, 2H); 6,96 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz); 7,11 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 7,36 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz).

Preparação 173

ter-butil éster do ácido [2-(2-cloro-4-fluoro-benzilamino)-etil]-carbâmico [0200] A uma solução de 2-cloro-4-fluoro-benzaldeído (742m g, 4,68 mmol) em MeOH (16 mL) adicionar ter-butil éster do ácido N-(2-aminoetil)carbâmico (500 mg, 3,12 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 4 horas. Resfriar a reação a 0°C e adicionar lentamente NaBH_4 (1,42 g, 37,4 mmol). Deixar a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente e agitar durante 12 horas. Extinguir a reação com NaOH 1N (80 mL) e extrair com CH_2Cl_2 (40 mL). Secar a camada orgânica sobre Na_2SO_4 e concentrar dando o composto titular. Rendimento quantitativo. MS (IS) 303,1 (M+1).

[0201] Por meio de um método semelhante ao da Preparação 173 é possível preparar e isolar os compostos a seguir utilizando-se os materiais de partida apropriados.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
174	ter-butil éster do ácido [3-(2-cloro-benzilamino)-propil]-carbâmico	$R_f = 0,47$ 20:1 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$
175	N'-(2-cloro-benzil)-2-metil-propano-1,2-diamine	MS (IS) 213,1 (M+1)
176	ter-butil éster do ácido [2-(4-metil-benzilamino)-etil]-carbâmico	$R_f = 0,51$ 20:1 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$

177	ter-butil éster do ácido R-[2-(1-fenil-etilamino)-etil]-carbâmico	R _f = 0,77 20:1 de CHCl ₃ /MeOH Para amina de partida ver: Polniaszek <i>et al</i> , Syn. Comm. 1992, 22(1), 171-178
178	ter-butil éster do ácido S-[2-(1-fenil-etilamino)-etil]-carbâmico	R _f = 0,77 20:1 de CHCl ₃ /MeOH
179	ter-butil éster do ácido [2-(2,3-dicloro-benzilamino)-etil]-carbâmico	MS (IS) 319,0 (M+1)
180	ter-butil éster do ácido [2-(2-trifluorometil-benzilamino)-etil]-carbâmico	MS (IS) 319,1 (M+1)
181	ter-butil éster do ácido [2-(2-metil-benzilamino)-etil]-carbâmico	MS (IS) 265,1 (M+1)

Preparação Geral T

[0202] Dissolver ter-butil éster do ácido N-(2-aminoetil)carbâmico (1,2 eq.) em MeOH e adicionar um aldeído ou cetona apropriado (1 eq.), NaCNBH₃ (2,0 eq.), e HOAc (catalítico). Agitar 72 h à temperatura ambiente. Extinguir com água e dissolver em 20 % de iPrOH/CHCl₃. Lavar com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. Secar (Na₂SO₄), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por meio de cromatografia dando o composto titular.

[0203] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral T é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
182	ter-butil éster do ácido [2-(2-cloro-benzilamino)-etil]-carbâmico	MS(IS) 287,1 (M+1) TLC R_f = 0,28 (1:1 EtOAc/hexanos)
183	ter-butil éster do ácido {2-[1-(2-cloro-fenil)-etilamino]-etil}-carbâmico	MS(IS) 299,1 (M+1) TLC R_f = 0,34 (1:1 EtOAc/hexanos)

Preparação Geral U

[0204] Combinar o ácido apropriado (1 eq.), a amina apropriada (1,5 eq.), EDCI (1,1 eq.), HOAt ou HOBt (1,1 eq.); TEA (1,1 eq.) e DMAP (cat.) em DMF ou CH_2Cl_2 e agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Concentrar à secura e dissolver em 20 % de iPrOH/ CHCl_3 . Lavar com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura. Secar (Na_2SO_4), filtrar e concentrar à secura. Purificar por meio de cristalização ou cromatografia dando o composto titular.

[0205] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral U, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
184	ter-butil éster do ácido {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-(2-cloro-benzil)-amino]-etil}-carbâmico	MS(IS) 683,06 (M+1) TLC R_f = 0,29 (10 % de MeOH/ CHCl_3)
185	ter-butil éster do ácido {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-(2-cloro-benzil)-amino]-etil}-carbâmico	MS(IS) 640,0 (M+1) TLC R_f = 0,60 (1:1 % de EtOAc/hexanos)

	etil)-carbâmico	
186	ter-butil éster do ácido (2- {[1-(3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-cloro-1H- [1,2,3]triazol-4-carbonil]- [1-(2-cloro-fenil)-etil]- amino}-etil)-carbâmico	MS(IS) 654,0 (M+1) TLC R _f = 0,60 (1:1 EtOAc/hexanos)
187	ter-butil éster do ácido (2- {[1-(3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-piridin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4-carbonil]- [1-(2-cloro-fenil)-etil]- amino}-etil)-carbâmico	MS(IS) 697,0 (M+1) TLC R _f = 0,50 MeOH/CHCl ₃)
188	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- cloro-1H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS(IS) 497 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,7 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 5,65 (s, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,56 (bs, 1H); 7,78(s, 2H); 7,89 (s, 1H)
189	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- piridin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 540 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,67 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 5,56 (s, 2H); 7,24 (m, 4H); 7,40 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,70 (bs, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,76 (s, 2H)
190	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- piridin-3-il-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 540 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,67 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 5,60 (s, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,82

		(s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,74 (s, 1H)
191	[1-(2-cloro-fenil)-etil]- amida do ácido (R)-1- (3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-piridin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 554 (M+1) TC: R_f = 0,43 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
192	[1-(2-cloro-fenil)-etil]- amida do ácido (R)-1-(3,5- bis-trifluorometil-benzil)- 5-cloro-1H-[1,2,3]triazol- 4-carboxílico	MS(IS) 511 (M+1) TLC: R_f = 0,59 (50 % de EtOAc/hexanos)
193	2-cloro-4-fluoro- benzilamida do ácido 1- (3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-cloro-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 515 (M+1) TLC: R_f = 0,58(3 % de MeOH/CHCl ₃)
194	[1-(2-cloro-fenil)-etil]- amida do ácido 1-(3,5- bis-trifluorometil-benzil)- 5-piridin-3-il]-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 554 (M+1) TLC: R_f = 0,39 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
195	2-cloro-4-fluoro- benzilamida do ácido 1- (3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-piridin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 558 (M+1) TLC: R_f = 0,21 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
196	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-dicloro- benzil)-5-piridin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS)472,1, 474,1 (M+1) TLC R_f = 0,43 (7 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)

197	2-cloro-benzilamida do ácido 5-cloro-1-(3,5-dicloro-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (FAB) 429,0, 431,0 M ⁺ . R _f = 0,37 (CH ₂ Cl ₂).
198	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 536,0 (M+1); TLC R _f = 0,62 (1:1 EtOAc/hexanos)
199	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 537,2 (M-1)R _f = 0,24 (1:1 de hexanos:EtOAc)
200	benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 505,2 (M+1) R _f = 0,13 (3:1 de hexanos:EtOAc)
201	2-metil-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 519,1 (M+1) R _f = 0,21 (3:1 de hexanos:EtOAc) r
202	2-trifluorometil-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 573,1 (M+1) R _f = 0,29 (3:1 de hexanos:EtOAc)
203	2-bromo-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-	MS (IS) 585,1 (M+1) R _f = 0,24 (3:1 de hexanos:EtOAc)

	trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	
204	4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 523,1 (M+1) R_f = 0,14 (3:1 de hexanos:EtOAc)
205	2,3-dicloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 573,0 (M+1) R_f = 0,18 (3:1 de hexanos:EtOAc)
206	2-cloro-4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 557,1 (M+1) R_f = 0,20 (3:1, hexanos:EtOAc)
207	p-tolilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-beuzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 505,0 (M+1) R_f = 0,26 (3:1 de hexanos:EtOAc)
208	(2-cloro-fenil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 525,1 (M+1) R_f = 0,44 (3:1 de hexanos:EtOAc)
209	[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-	MS (IS) 537,2 (M+1) R_f = 0,20 (3:1 de hexanos:EtOAc)

	carboxílico	
210	((S)-1-fenil-etil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 519,2 (M+1) R _f = 0,18 (3:1 de hexanos:EtOAc)
211	fenilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 491,2 (M+1) R _f = 0,17 (4:1 de hexanos:EtOAc)
212	(2-cloro-4-metil-fenil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluor(metil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS),539,0 (M+1) R _f = 0,38 (3:1 de hexanos:EtOAc)
213	(3,4-dicloro-fenil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 559,0 (M+1) R _f = 0,42 (3:1 de hexanos:EtOAc)
214	(2,4-dicloro-fenil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 557,0 (M-1) R _f = 0,34 (3:1 de hexanos:EtOAc)
215	((R)-1-fenil-etil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 519,1 (M+1) R _f = 0,14 (3:1 de hexanos:EtOAc)

216	[1-(R)-(2-cloro-fenil)-etil]- amida do ácido 1-(3,5- bis-trifluorometil-benzil)- 5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS (IS) 553,0 (M+1) R _f = 0,31 (3:1 de hexanos:EtOAc)
217	(2-cloro-4-fluoro-fenil)- amida do ácido 1-(3,5- bis-trifluorometil-benzil)- 5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS (IS) 543,0 (M+1) R _f = 0,35 (3:1 de hexanos:EtOAc)

Preparação Geral V

[0206] Combinar o cloro-triazol apropriado (1 eq.) e a amina apropriada (excesso) e aquecer a 100°C em um tubo selado, sob N₂, de um dia para o outro. Concentrar, dissolver o resíduo em 20 % de i-PrOH/CHCl₃, lavar com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄, filtrar, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea ou por gel de sílica, gradiente de hexanos:EtOAc de 6:1 a 2:1, dando o composto titular.

[0207] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral V, é possível preparar e isolar os compostos listados abaixo.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
218	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- morfolin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS (IS) 548 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,06 (t, 4H, J = 4,7 Hz); 3,75 (t, 4H, J = 4,7 Hz); 4,72 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 5,57 (s, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,68 (bs, 1H); 7,83 (s, 2H) 7,87 (s, 1H)

219	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- dimetilamino-1H- [1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS(IS) 506 (M+1) TLC: R _f = 0,48 (35 % de EtOAc/hexanos)
220	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5-(4- metil-piperazin-1-il)-1H- [1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS(IS) 561 (M+1) TLC: R _f = 0,26 (5 % de MeOH/CHCl ₃)
221	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- tiomorfolin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS(IS) 564 (M+1) TLC: R _f = 0,61 (50 % de EtOAc/hexanos)
222	[1-(2-cloro-fenil)-etil]- amida do ácido (R)-1- (3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-morfolin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4- carboxílico	MS(IS) 562 (M+1) TLC: R _f = 0,44 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
223	[1-(2-cloro-fenil)-etil]- amida do ácido (R)-1- (3,5-bis-trifluorometil- benzil)-5-(4-metil- piperazin-1-il)-1H- [1,2,3]triazol-4-	MS(IS) 575 (M+1) TLC: R _f = 0,17 (3 % de MeOH/CHCl ₃)

	carboxílico	
224	2-cloro-4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 566 (M+1) TLC: R_f = 0,34 (50 % de EtOAc/hexanos)
225	2-cloro-4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(4-metil-liperazin-1-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 579 (M+1) TLC: R_f = 0,31 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
226	2-cloro-4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,5 bis-trifluorometil-benzil)-5-dinietilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 524 (M+1) TLC: R_f = 0,43 (1 % de MeOH/CHCl ₃)
227	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-isoxazol-4-il]-(2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	TLC: R_f = 0,65 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 730,0 (M+1)
228	(±)-[3[1-(3,5-bis-	TLC: R_f = 0,54 (2:1 de hexa-

	trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-ter-butóxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	nos/EtOAc) MS/ES: 685,9 (M+1)
229	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-dicloro-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS (IS) 502,0587 [(M+Na) ⁺] R _f = 0,10 (CH ₂ Cl ₂).
230	ter-butil éster do ácido {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-(2cloro-benzil)-amino]-etil}-carbâmico	MS(IS) 691,1 (M+1) TLC R _f = 0,40 (1:1 EtOAc/hexanos)
231	ter-butil éster do ácido (2-{[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amino}-etil)-carbâmico	MS(IS) 705,0 (M+1) TLC R _f = 0,50 (1:1 EtOAc/hexanos)

[0208] Preparação 232

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-morfolin-4-il-metanona

[0209] Dissolver ter-butil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico em morfolina (20 eq.). Agitar a 70°C de um dia para o outro, depois aumentar a temperatura a 80°C e continuar agitando durante mais 60 horas. Resfriar à temperatura ambiente, despejar em funil de separação com EtOAc e HCl 1N.

Separar camadas e lavar a camada orgânica com HCl 1N e depois com salmoura. Secar sobre MgSO_4 , filtrar, e concentrar. Purificar via cromatografia em gel de sílica utilizando um gradiente de 1:1 a 1:5 de hexanos:EtOAc dando o produto desejado. MS(IS) 494,2 (M+1). R_f = 0,16 (1:1 de Hexanos:EtOAc)

Preparação Geral W

[0210] Dissolver a amina protegida com N-Boc de escol (1 eq.) em HClHOAc e agitar à temperatura ambiente até a reação completar-se. Concentrar à secua para se obter o composto titular.

[0211] Por meio de um método análogo ao da Preparação Geral W é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
233	dicloridreto de (2-amino-etil)-(2-cloro-benzil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 583,1 (M+1); Calculado analiticamente para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{HCl}$: C, 47,61; H, 3,53; N, 12,81, encontrado: C, 47,25; H, 3,42; N, 12,44,
234	cloridreto de (2-amino-etil)-(2-cloro-benzil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 591,1 (M+1); HPLC traços (100 %)
235	dicloridreto de (2-amino-etil)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-	MS(IS) 605,2 (M+); Calculado analiticamente para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_6\text{N}_6\text{O}_2$ 2,5 HCl: C, 44,86; H,4,27; N, 12,07, encon-

	benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	trado: C, 44,82; H, 4,51; N, 11,60.
236	dicloridreto de (2-amino-etil)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridil-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	MS(IS) 598,1 (M+1);HPLC traço (98 %)

Preparação 237

N¹-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-etano-1,2-diamina

[0212] A uma solução de ter-butil éster do ácido [2-(2-cloro-4-fluoro-benzilamino)-etil]-carbâmico (500 mg, 1,65 mmol) e anisol (538 µl, 4,95 mmol) em CH₂Cl₂ (8,25 mL), adicionar TFA (1,39 mL, 18 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 12 horas. Despejar a solução em funil de separação e adicionar HCl 1N até a solução tornar-se ácida. Extrair com CH₂Cl₂ (20 mL x 2). À porção aquosa adicionar NaOH 5N até a solução tornar-se básica, e extrair com CH₂Cl₂ (20 mL x 2). Secar sobre Na₂SO₄ e concentrar, o que dá o composto titular (196 mg, 59 %). MS (IS) 203,1.

[0213] Por meio de um método semelhante ao da Preparação 237 é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
238	N ¹ -(2,3-dicloro-benzil)-etano-1,2-diamina	182 mg bruto, 51 % MS IS 219,1 (M+1)
239	N ¹ -(2-Trifluorometil-benzil)-etano-1,2-diamina	123 mg bruto, 35 % MS (IS) 219,0 (M+1)
240	N ¹ -(2-metil-benzil)-etano-1,2-diamina	128 mg bruto, 47 % MS (IS) 165,1 (M+1)

241	N ¹ -p-tolil-etano-1,2-diamina	Rendimento quantitativo MS (IS) 151,1 (M+1) R _f = 0,11 100 % de MeOH
242	R-N ¹ -(1-fenil-etil)-etano-1,2-diamina	1,01 g bruto, 81 % MS (IS) 165,2 (M+1)
243	S-N ¹ -(1-fenil-etil)-etano-1,2-diamina	1,08 g bruto, 87 % MS (IS) 165,2 (M+1)
244	N ¹ -(2-cloro-benzil)-propano-1,3-diamina	MS (IS) 199,2 (M+1)

Preparação 245

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol

[0214] A uma solução de Me₃Al (1,36 mL, solução 2M em tolueno) a 0°C sob N₂, adicionar etilenodiamina (185 µl, 0,36 mmol) e agitar durante vários minutos enquanto se aquece à temperatura ambiente. Adicionar metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (750 mg, 1,69 mmol) dissolvido em tolueno a esta solução. Colocar em refluxo a reação durante 3,5 horas a 110°C. Resfriar à temperatura ambiente e agitar durante 12 horas. Extinguir a reação com MeOH (2 mL), adicionar H₂O (2 mL) e extrair com CH₂Cl₂ (4 mL x 2). Secar sobre Na₂SO₄ e concentrar dando composto titular (30 mg, 4 %). MS (IS) 440,1 (M+1).

Preparação 246

Metil éster do ácido (4-metóxi-benzilóxi)-acético

[0215] Adicionar hidreto de sódio (5,20 g, 130,0 mmol) a uma solução agitada de ácido bromoacético (7,23 g, 52,0 mmol) em THF (150 mL). Agitar a reação à temperatura ambiente até cessar a evolução de H₂. Adicionar uma solução de álcool de p-metoxibenzila (6,5 g, 52,5 mmol) em THF (150 mL) à reação por gotejamento ao longo de 10 minutos a 0°C. Permitir que a reação aqueça à temperatura ambiente.

Após 30 minutos, adicionar brometo de tetrabutilamônio (0,97 g, 3,0 mmol) e aquecer em refluxo durante 4 horas. Resfriar a reação a 0°C, extinguir com EtOH (15 mL, absoluto) e concentrar para se obter sólidos brancos. Repartir entre Et₂O e solução saturada de NaHCO₃ e separar. Extrair da camada orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 vezes) e acidificar camadas aquosas combinadas com solução a 10 % de H₂SO₄. Extrair da camada aquosa com Et₂O (3 vezes), secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄, filtrar, e concentrar dando 10,66 g de óleo amarelo. Adicionar MeOH (200 mL) e ácido p-tolueno-sulfônico (50 mg, 0,26 mmol) ao resíduo e bater a 60°C durante 4 horas. Permitir resfriar à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. Concentrar, e depois purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica, eluindo com 0-25 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (8,05 g, 74 %) como óleo transparente. TLC: R_f = 0,29 (25 % de EtOAc/hexanos). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,29 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

Preparação 247

Hidrazida de ácido (4-metóxi-benzilóxi)-acético

[0216] Adicionar hidrato de hidrazina (2,1 mL, 42,1 mmol) e piridina (0,3 mL, 3,8 mmol) a uma solução de metil éster do ácido (4-metóxi-benzilóxi)-acético (8,05 g; 38,3 mmol) em etanol (100 mL, absoluto). Aquecer a reação ao refluxo sob N₂ de um dia para o outro. Concentrar; adicionar tolueno e concentrar (2 vezes). Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo com 0-40 % de ACN/CH₂Cl₂ dando o composto titular (6,42 g, 80 %) como óleo transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,73 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 4,24 (bs, 2H) 4,42 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,27 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 9,00 (bs, 1H), MS(ES) 209 (M⁺).

Preparação 248

Hidrazida de ácido triisopropilsilanilóxi acético

[0217] Adicionar 4,1 g de imidazol (3 eq.) a uma solução de 1,8 g glicolato de metila ($\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; 1 eq.) em 30 mL de DMF. Em seguida, adicionar 6,4 mL (1,5 eq.) de cloreto de triisopropilsilila e agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Despejar em 30 mL de NaHCO_3 saturado e extrair com Et_2O (2 x 35 mL). Lavar as camadas orgânicas combinadas com HCl 1N, água, e salmoura (25 mL cada um). Remover o solvente dando o glicolato de metila protegido com silila, que então é dissolvido em 20 mL de THF. A esta solução, adicionar 1,6 mL de NH_2NH_2 (2,5 eq.). Aquecer a reação em refluxo de um dia para o outro. Resfriar à temperatura ambiente, depois despejar em NaHCO_3 saturado (30 mL) e extrair com Et_2O (3 x 20 mL). Remover o solvente o que dá a hidrazida bruta, que foi purificada por meio de recristalização de EtOAc/hexanos dando 2,85 g (58 % de rendimento) do produto desejado. MS (IS) 247,1 (M+1); $R_f = 0,11$ (2:1 de hexanos : EtOAc).

Preparação Geral X

[0218] Dissolver 1 eq. da amida de partida apropriada em 1,2-dicloroetano (0,05 - 0,21M). Adicionar PCl_5 (1 eq.) e agitar à temperatura ambiente durante 30 min. Em seguida, adicionar de 1,8 a 3 eq. da hidrazida desejada. Agitar a 70°C de um dia para o outro. Despejar em NaHCO_3 aquoso e extrair com CH_2Cl_2 . Lavar a camada orgânica com HCl 1N e depois com salmoura. Secar com Na_2SO_4 e concentrar. Purificar via cromatografia radial utilizando um gradiente de 1:1 a 1:5 de hexanos:EtOAc.

[0219] Por meio de um método semelhante ao do Procedimento Geral X, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
249	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-2-cloro-benzil]-5-triisopropilsilaniloximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 749,2 (M+1) R _f = 0,37 (1:1 de hexanos:EtOAc)
250	{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-triisopropilsilaniloximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-dimetilamina	MS (IS) 716,3 (M+1) R _f = 0,64 (1:1 de hexanos:EtOAc)

Preparação Geral Y

[0220] Dissolver a amida apropriada em tolueno (0,04M - 0,1M). Adicionar 0,8 eq. de reagente de Lawesson. Aquecer a reação a 110°C durante 12-24 horas ou até a reação completar-se, como indicado por TLC. Resfriar à temperatura ambiente, despejar em 20 mL de água e extrair com Et₂O. Lavar camadas orgânicas combinadas com salmoura, secar com Na₂SO₄ e purificar via cromatografia radial utilizando 4:1 de hexanos:EtOAc o que dá o composto titular.

[0221] Por meio de um método análogo ao da Preparação Geral Y é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
251	2-cloro-benzilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbotióico	MS (IS) 555,0 (M+1) R _f = 0,34 (3:1 de hexanos:EtOAc)
252	p-tolilamida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbotióico	MS (IS) 555,0 (M+1)

253	((S)-1-fenil-etil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbotióico	MS (IS) 535,2 (M+1) R _f = 0,38 (3:1 de hexanos:EtOAc)
254	(2-cloro-fenil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbotióico	MS (IS) 577,0 (M+1) R _f = 0,32 (3:1 de hexanos:EtOAc)
255	(3,4-dicloro-fenil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbotióico	MS (IS) 555716,3 (M+1) R _f = 0,64 (1:1 de hexanos:EtOAc)

Preparação 256

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído

[0222] Adicionar boroidreto de sódio (1,70 g, 0,045 mol) a uma solução de etil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (5,0 g, 0,011 mol), em EtOH (70 mL). Aquecer em refluxo e agitar durante 2 horas. Resfriar à temperatura ambiente. Adicionar a mistura de reação a HCl 0,5 N (200 mL) e cloreto de metileno (200 mL). Separar camadas e extrair camada aquosa com cloreto de metileno (50 mL). Combinar camadas orgânicas, secar (sulfato de magnésio), filtrar e concentrar dando [1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol. Dissolver [1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (3,90 g, 0,0097 mol) em DMSO (30 mL) e adicionar N,N-diisopropiletilamina (6,77 mL, 0,039 mol). Adicionar a esta solução complexo de piridina trióxido de enxofre (3,09 g, 0,019 mol) em DMSO (30 mL). Agitar durante 2 horas. Adicionar à mistura de reação a acetato de etila (150 mL) e HCl 0,5 N (200 mL), e separar camadas. Extrair camada aquosa com acetato de etila (50 mL). Combinar camadas orgânicas e lavar

com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e HCl 1,0 N (100 mL). Secar camadas orgânicas (sulfato de magnésio), filtrar e concentrar o que dá o composto titular: RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,55-7,49 (m, 5H), 5,86 (s, 2H); Espectro de massa (m/e): 400 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparação 257

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído

[0223] Dissolver [1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-morfolin-4-il-metanona em THF. Resfriar a -78°C , adicionar lentamente 28,3 mL (4 eq.) de hidreto de diisobutil alumínio 1M em tolueno, e agitar durante 2,5 horas. Mover para um banho de gelo a 0°C e deixar reagir lentamente enquanto se agitava de um dia para o outro. Extinguir lentamente com a adição de ~ 5 mL de HCl 1N enquanto ainda a 0°C , depois aquecer à temperatura ambiente. Despejar em 50 mL de NaOH 1N. Extrair com EtOAc, depois lavar a camada orgânica com HCl 1N. Concentrar a camada orgânica dando o aldeído desejado, que pode ser usado sem mais purificação. MS (IS) 409,2 ($\text{M}+1$). $R_f = 0,61$ (1:1 de Hexanos:EtOAc)

Preparação Geral Z

[0224] Adicionar 2 eq. de cloridreto de hidroxilamina a uma mistura do aldeído apropriado em MeOH. Em seguida, adicionar 2 eq. de NaOAc e agitar à temperatura ambiente até o aldeído consumir-se, conforme indicado por TLC. Despejar a reação em NaHCO_3 e extrair com EtOAc, secar sobre MgSO_4 , filtrar, e concentrar. Recristalizar por meio de dissolução em uma quantidade mínima de EtOAc quente, adicionar duas vezes tanto hexano e resfriar a -40°C dando a oxima desejada.

[0225] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral Z é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
258	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído oxima	MS (IS) 424,2 (M+1) R_f = 0,43 (1:1 de hexanos:EtOAc)
259	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído oxima	MS (IS) 413,0 (M-1) R_f = 0,32 (1:1 de hexanos:EtOAc)
260	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído oxima	MS (IS) 416,0 (M+1) R_f = 0,05 (1:1 de hexanos:EtOAc)
261	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído oxima	p.f. 140°C TLC: R_f = 0,35 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS (IS): 373,0 (M+1)

Preparação 262

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído oxima

[0226] Adicionar 3 eq. de complexo de piridina trióxido de enxofre (Aldrich) a uma solução de [1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol em DMSO, depois adicionar 10 eq. de TEA. Agitar durante 6 horas, despejar em 15 mL de HCl 1N e extrair com EtOAc (2 x 20 mL). Remover o solvente e dissolver o aldeído bruto em MeOH. Adicionar 1,5 eq. de cloridreto de hidroxilamina e agitar durante 6 horas. Despejar em 50 mL de água e extrair com EtOAc. Purificar via cromatografia radial a 1:1 de hexanos:EtOAc dando o composto titular. MS (IS) 416,1 (M+1). R_f = 0,16 (1:1 de hexanos:EtOAc).

Preparação Geral AA

[0227] Adicionar NCS (1 eq.) em duas porções a uma solução da oxima apropriada em DMF. Aquecer ligeiramente com soprador de calor para iniciar a reação. Agitar de um dia para o outro, adicionar mais NCS eq. e agitar durante 5 horas. Diluir com CH_2Cl_2 depois lavar com água e salmoura. Recristalizar de EtOAc/hexanos para dar a clorooxima desejada.

[0228] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral AA é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
263	cloreto de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-hidroxiimidoíla	RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 2H), 5,54 (s, 2H). R_f = 0,16 (1:1 de hexanos:EtOAc)
264	cloreto de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-hidroxiimidoíla	p.f. 150-155°C (de comp.) TLC: R_f = 0,55 (2:1 de hexanos/EtOAc)

Preparação 265

1-(3,5-bis-tri fluorometil-benzil)-4-etinil-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol

[0229] Adicionar a hidreto de sódio (188 mg de uma solução a 60 % em óleo mineral, 113 mg, 4,70 mmol) em 14 mL de benzeno e 2,5 mL de tetraidrofurano, o dimetil éster do ácido (2-oxo-propil fosfônico (743 mg, 618 μl , 4,48 mmol) como uma solução em 5 mL de benzeno a 0°C por gotejamento. A mistura permanece branca e produz algum gás. Após 1 h a 0°C, adicionar azida de tosila (940 mg, 4,70 mmol) como uma solução em 2,5 mL de benzeno e remover o banho. Após 2,3 horas, despejar a mistura através de um leito de Celite® com tetraidrofurano, benzeno e éter. Concentrar e aplicar numa placa de cromatotron de 4 mm e eluir com 100 mL de Hexanos, e depois 200

mL de uma proporção de 20:80 de EtOAc/Hexanos, 30:70 de EtOAc/Hexanos, 50:50 de Hexanos/EtOAc, 85:15 de EtOAc/Hexanos e 250 mL de EtOAc para proporcionar 794 mg de dimetil éster do ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfônico como um sólido amarelo. Este material pode ser usado diretamente. Massa Exata 192,03: espectro de massa (aspci): $m/z = 165,0$ ($M+1$ N_2).

[0230] Ao dimetil éster do ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfônico (794, 4,20 mmol) em 70 mL de metanol, adicionar 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldeído (1,44 g, 3,60 mmol) como uma solução em 5 mL de metanol. Adicionar a esta mistura (995 mg, 7,20 mmol) de carbonato de potássio e misturar a solução durante 18 horas. Diluir com éter, $NaHCO_3$ saturado e extrair com éter 3 vezes, lavar os orgânicos novamente com $NaHCO_3$ saturado, e secar os orgânicos combinados com $MgSO_4$. Filtrar e concentrar. Purificar por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar 764 mg do composto titular. Massa exata: 395,09 espectro (aspci): $m/z = 396,1$ ($M+1$), 394,0 ($M-1$); RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,21 (s, H).

[0231] Por meio de um método análogo ao da Preparação 265 é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
266	4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-etinil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina	Massa Exata 396,08 espectro (aspci): m/z 397,1 ($M+1$), 395,1 ($M-1$); RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,22 (d, J = 6,0 Hz 2H) 5,64 (s, 2H) 3,22 (s, 1H)

267	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-4-etinil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 353,9 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,42 (s, 1H).
-----	--	--

[0232] Preparação Geral BB

[0233] Dissolver o alquino apropriado (9,76 mmol) em THF (50 mL) e resfriar a -78°C . Adicionar uma solução de Me MgBr (3 eq., 3,0M em éter) e agitar a -78°C durante 1,5 horas, depois adicionar 2-clorobenzaldeído (3 eq.). Agitar a solução a -78°C durante 1 hora, depois à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluir a solução com éter (100 mL) e lavar com HCl 1N (30 mL), NaHCO_3 saturado (50 mL), e salmoura (50 mL). Secar, filtrar, e concentrar a fase orgânica, depois purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) o que dá o composto titular.

[0234] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral BB é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
268	3-[1(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-prop-2-il-1-ol	MS (IS) 493,9 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J = 2,0$ 7,8), 7,75 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H, $J = 1,5$, 7,3), 7,30 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H).
269	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cliloro-fenil)-prop-2-in-1-ol	MS (IS) 536,0 (M+1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,09-7,34 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,57(s, 2H).

270	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol	MS (IS) 537,0 (M+1) 535,0 (M-1); RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (d, J =6,25 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 5,92 (s, 1H); 5,63 (s, 2H).
-----	--	---

Preparação Geral CC

[0235] Sob N₂, carregar um frasco secado em estufa com cloreto de oxalila (2M em CH₂Cl₂, 1,2 eq.) e resfriar em uma calda de gelo seco/acetona. Adicionar DMSO (3 eq.) lentamente por meio de seringa e agitar durante 45 minutos. Adicionar o álcool de interesse (1 eq.) em CH₂Cl₂ anidro (0,4 M) lentamente por meio de seringa e agitando durante 1 hora. Adicionar TEA (5 eq.) lentamente por meio de seringa e agitar durante 90 minutos enquanto isto aquecia à temperatura ambiente. Extinguir com NH₄Cl aquoso saturado e H₂O, extrair com éter, lavar orgânicos combinados com salmoura, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar sob vácuo. Purificar por meio de cromatografia por vaporização instantânea (gel de sílica, gradiente de EtOAc/Hexano) o que dá o composto titular.

[0236] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral CC, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
271	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona	MS (IS) 534,0 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,03 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63-7,30 (m, 10H), 5,70 (s, 2H).
272	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-	MS (IS) 534,9 (M+1). RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,02 (apd, 1H), 7,90

	cloro-fenil)-propinona	(s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,31 (m, 5H), 5,74 (s, 2H).
--	------------------------	---

Preparação 273

3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona

[0237] Dissolver 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol (1 eq.) em CH_2Cl_2 (50 mL) e adicionar periodinano de Dess-Martin (1,3 eq.). Agitar à temperatura ambiente durante 3 h. e diluir com EtOAc (100 mL). Lavar a solução orgânica com NaOH 1N (50 mL) e NaHCO_3 saturado (50 mL), depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea dando o composto titular. MS(ES) 491,8 (M+1), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,65 (s, 2H).

Preparação Geral DD

[0238] Dissolver 1,1 eq. de um alquino apropriado em THF. Resfriar a 0°C e adicionar lentamente 1,5 eq. de LDA (1,5 M em cicloexano) e agitar durante 30 min. Adicionar um aldeído apropriado (1 eq.). Agitar 20 min. depois levar à temperatura ambiente e agitar de um dia para o outro. Despejar em HCl 1N e extrair com EtOAc. Secar, filtrar, e concentrar. Depois, redissolver o álcool bruto em tolueno ou CH_2Cl_2 e adicionar 5 eq. de MnO_2 . Sonicar a mistura de reação durante 5-10 min., depois agitar de um dia para o outro, aquecendo se necessário. Filtrar a mistura de reação através de um leito de Celite® e gel de sílica. Purificar via cromatografia utilizando um gradiente de 10:1 a 6:1 a 3:1 de hexanos:EtOAc o que dá o composto desejado.

[0239] Por meio de um método análogo ao da Preparação Geral DD é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
274	1-(2-cloro-fenil)-4,4-dietóxi-but-2-in-1-ona	RMN ¹ H: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,03, d (J = 7 Hz), 1H; 7,47-7,45, m, 2H; 7,40-7,36, m, 1H; 5,47, s, 1H; 3,83-3,75, m, 2H; 3,70-3,63, m, 2H; 1,26, t (J = 7 Hz), 6H R _f = 0,32 (10:1 de hexanos:EtOAc)
275	1-(2-cloro-fenil)-4-metil-4-trimetilsilanilóxi-pent-2-in-1-ona	RMN ¹ H: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,76, d (J = 7,9 Hz), 1H; 7,25, d (J = 3,6 Hz), 2H; 7,20-7,15, m, 1H; 1,39, s, 6H; 0,00, s, 9H, R _f = 0,74 (6:1 de hexanos:EtOAc).
276	(±)-4-ter-Butóxi-1-(2-cloro-fenil-pent-2-in-1-ona	TLC: R _f = 0,57 (hexanos/EtOAc) MS/ES: 208,9 [M - C(CH ₃) ₃] ⁺
277	4-(ter-Butil-dimetil-silanilóxi)-1-(2-cloro-fenil)-but-2-in-1-ona	TLC: R _f = 0,67 (5:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 309,1 (M+1)
278	1-(2-clorofenil)-but-2-in-1-ona	p.f. 35°C TLC: R _f = 0,50 (5:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 178,9 (M+1). Preparado utilizando brometo de butinilmagnésio (Aldrich).
279	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-but-2-in-1-ona	p.f. 91-93°C TLC: R _f = 0,51 (5:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 196,9 (M+1). Preparado utilizando brometo de butinilmagnésio (Aldrich) .
280	4-(ter-Butil-dimetil-	TLC: R _f = 0,70 (5:1 de hexa-

	silanilóxi)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-but-2-in-1-ona	nos/EtOAc) MS/ES: 327,0 (M+1)
--	---	-------------------------------

Preparação 281

1-(2-cloro-fenil)-4-hidróxi-4-metil-pent-2-in-1-ona

[0240] Adicionar 1,5 eq. de N,O-dimetilcloridreto de hidroxilamina a uma solução de cloreto de 2-clorobenzoila em CH_2Cl_2 . Resfriar a 0°C , depois adicionar lentamente 2 eq. de piridina e agitar de um dia para o outro enquanto se aquece lentamente à temperatura ambiente. Despejar em 100 mL de água e extrair com CH_2Cl_2 . Secar a camada orgânica com Na_2SO_4 , filtrar e concentrar. Redissolver a amida bruta em THF. Em um frasco separado, resfriar uma solução de 1,2 eq. [(1,1-dimetil-2-propinil)óxi]trimetilsilano em THF a -78°C . Adicionar lentamente 1,2 eq. de LDA (1,5 M em cicloexano), agitar durante 10 min., depois aquecer a 0°C . Agitar a 0°C durante 40 min., depois transferir via cânula para a solução de amida (também a 0°C). Deixar a reação agitando de um dia para o outro enquanto se aquece à temperatura ambiente. Despejar em NH_4Cl saturado e extrair com EtOAc. Purificar via cromatografia radial utilizando um gradiente de 6:1 a 3:1 de hexanos:EtOAc dando o álcool de alquinila livre. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98-7,97, m, 1H; 7,44-7,33, mm, 3H; 1,62, s, 6H, R_f = 0,14 (4:1 de hexanos:EtOAc).

Preparação 282

1-(2-cloro-fenil)-3-(N-metóxi-N-metil-amino)-2-propenona

[0241] Tratar uma solução de 2-cloro-N-metóxi-N-metil-benzamida (1,0 eq.) em THF com brometo de etinilmagnésio (2,0 eq.) a 0°C . Agitar a mistura durante 2 horas, depois aquecer à temperatura ambiente. Adicionar lentamente solução aquosa saturada de NH_4Cl . Extrair com éter. Secar as camadas orgânicas combinadas com MgSO_4 anidro, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por meio de cromatografia so-

bre gel de sílica o que obtém-se o composto desejado. MS (IS) 226,1 (M+1); TLC (50 % de EtOAc em hexanos): $R_f = 0,1$.

Preparação 283

(1,1-Dimetil-2-nitro-etóxi)-trimetil-silano

[0242] A uma solução de nitrometano (100 g, 1,64 mmol) e acetona (5 mL), adicionar uma quantidade catalítica de tetrametilguanidina. Utilizando uma bomba de seringa, adicionar acetona (115 mL, 1,64 mmol) ao longo de um período de 72 horas à solução agitada à temperatura ambiente. Separadamente, combinar clorotrimetilsilano (206 mL, 1,64 mmol) e imidazol (123 g, 1,8 mmol) a 0°C. Transferir a mistura de nitrometano/acetona para a mistura de silil-imidazol e deixar esta nova solução agitando 18 horas à temperatura ambiente. Depois resfriar a reação a 0°C, diluir com éter frio (450 mL) e lavar com HCl 1N frio (200 mL x 2). Lavar a camada orgânica com salmoura (300 mL). Concentrar cuidadosamente o material bruto em vácuo sem aquecimento. Purificar por meio de destilação para proporcionar o composto titular. $R_t = 3,85$ (GC, temperatura inicial de 100°C (5 min.), 20°/min., Temp. final de 180°C (5 min)).

Preparação Geral EE

[0243] Combinar uma solução do alquino apropriado (1 eq.) e (1,1-dimetil-2-nitro-etóxi)-trimetil-silano (1,5 eq.) em benzeno ou tolueno (0,25M). Adicionar diisocianato de 1,4-fenileno (3 eq.) e agitar à temperatura ambiente durante 10 min. Adicionar uma quantidade catalítica de trietilamina e levar a solução ao refluxo. Após 18 horas, adicionar mais 1,5 eq. do composto nitro, e diisocianato de 1,4-fenileno (2 eq.), e mais trietilamina (catalítica). Repetir a etapa precedente conforme necessário até que o alquino esteja consumido. Enquanto ainda quente, extinguir a reação com H₂O e agitar durante 30 min., deixando a reação resfriar. Diluir com CH₂Cl₂, adicionar HCl 1N, e passar a solução através de um cartucho de secagem Varian ChemElute®. Lavar o car-

tucho de secagem com CH_2Cl_2 várias vezes, depois concentrar a camada orgânica. Purificar o resíduo por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar o composto desejado.

[0244] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral EE, os compostos a seguir são preparados e isolados.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
284	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(1-metil-1-trimetilsilanilóxi-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	$R_f = 0,23$ 2:1 Hex/EtOAc MS (IS) 708,2 (M+1)
285	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(1-metil-1-trimetilsilanilóxi-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	$R_f = 0,70$ 2:1 Hex/EtOAc MS (IS) 707,2 (M+1)

Preparação Geral FP

[0245] Combinar o alquino de interesse (1 eq.) em benzeno ou tolueno (0,1 M), com o composto nitro apropriado (1,5 eq.), diisocianato de 1,4-fenileno (3 eq.) e TEA (10 gotas/mmol A). Conectar um condensador de refluxo e aquecer em refluxo. Após 20 horas, adicionar mais composto nitro (0,5 eq.), diisocianato de 1,4-fenileno (1 eq.) e TEA, agitar durante 6 horas. Remover do calor, adicionar H_2O e agitar durante 20 min. Filtrar através de Celite®, remover H_2O , secar sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar sob vácuo. Purificar por meio de cromato-

grafia sobre gel de sílica o que dá o composto titular.

[0246] Por meio de um método semelhante ao da Preparação Geral FF é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
286	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	TLC (30 % de EtO-Ac/Hexano x2), R_f = 0,30,
287	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	TLC (3 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂), R_f = 0,53,
288	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2,2-dimetóxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 665,0 (M+1); TLC (30 % de EtOAc/Hexano), R_f = 0,42,
289	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2,2-dimetóxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 665,9 (M+1); TLC (30 % de EtOAc/Hexano), R_f = 0,16,
290	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-isoxazol-4-il]}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 621,0 (M+1); TLC (30 % de EtOAc/Hexano), R_f = 0,22,
291	{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-	MS (IS) 621,0 (M+1); TLC (30 % de EtOAc/Hexano), R_f =

	isoxazol-5-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	0,19
292	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-[2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil]-isoxazol-4-il]}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 621,9 (M+1), TLC (50 % de EtOAc/Hexano x2), R _f = 0,15, 0,24

Preparação Geral GG

[0247] Dissolver uma cloro-oxima apropriada (1 eq.) e o alquino desejado (2 eq.) em EtOAc (0,5 M). Adicionar trietilamina (1,2 eq.) como uma solução 1 M em EtOAc por gotejamento ao longo de 15 min. Após 18 horas, diluir com EtOAc (10 mL), lavar com HCl 1N (5 mL) e salmoura (5 mL). Secar (MgSO₄), filtrar, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) o que dá o composto titular.

[0248] Por meio de um método análogo ao da Preparação Geral GG é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
293	(R,S)-[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-ter-butóxi-etil)-isoxazol-4-il]}-(2-cloro-fenil)-retanona	TLC: R _f = 0,71 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 634,9 (M+1), 578,8 [M-C(CH ₃) ₃]
294	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-isoxazol-4-il]}-(2-cloro-fenil)-metanona	TLC: R _f = 0,77 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 678,9 (M+1)

Preparação 295

1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propano-1,3-diona

[0249] Adicionar diisopropilamida de lítio (6 mL, 1,0 M em THF) a uma solução de 1-(2-cloro-fenil)-etanona (0,929 g, 6,01 mmol) em THF (10 mL) a -78°C e agitar durante 30 min. À solução de enolato acima, a -78°C, adicionar uma solução de metóxi-N-metil-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,29 g, 2,81 mmol) em THF (15 mL) via cânula. Aquecer a solução a 70°C e agitar durante 4 horas, depois adicionar HCl 1N (6 mL) e agitar durante mais 30 min. Concentrar a mistura em vácuo a 1/4 do volume, diluir com EtOAc (60 mL) e lavar com água (30 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL), e salmoura (30 mL). Secar, filtrar, e concentrar a fase orgânica e purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea utilizando-se um gradiente linear de 20 % a 80 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (1,07 g, 69 %) como uma espuma laranja. MS(IS) 553,2 (M+1): MS (ES-) 551,2 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 15,5 (m, 1H). 7,78 (dd, 1H, J = 1,3, 4,8), 8,54 (d, 1H, J = 2,2), 7,81 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,0, 7,7), 7,57 (dt, 1H, J = 2,0, 7,9), 7,44 (m, 4H), 7,38 (dt, 1H, J = 1,8, 7,5), 7,33 (dt, 1H, J = 1,5, 7,5), 7,19 (s, 1H), 5,59 (s, 2H).

Preparação 296

1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-bromo-3-(2-cloro-fenil)-propano-1,3-diona

[0250] Adicionar bromo (28 µl, 0,54 mmol) a uma mistura de 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propano-1,3-diona (256 mg, 0,463 mmol) em uma proporção de 1:1 de CH₂Cl₂:H₂O(4 mL). Agitar a mistura à temperatura ambiente durante 30 min., depois diluir com mais CH₂Cl₂ (20 mL) e lavar com NaHCO₃ (20 mL). Secar, filtrar, e concentrar a camada orgânica o que dá o composto titular (287 mg, 98 %). MS (IS) 553,2 (M+1), MS (ES-) 551,2 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 5,60 (m,

2H).

Preparação 297

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona

[0251] Em um vaso de pressão, combinar 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (1 eq.) em tolueno (0,1 M), e 2-azido-metil-[1,3]dioxolano (2 eq.). Aquecer em um banho a 120°C durante 48 horas. Depois concentrar e purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica o que dá o composto titular. MS(IS) 663,6 (M+1), RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,85 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,41-7,10 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 5,32 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,70 (m, 4H).

Preparação 298

2-(2-cloro-benzoil)-piridin-3-il éster do ácido trifluoro-metanosulfônico

[0252] Adicionar diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,52 mmol) a uma solução, que se encontra a 0°C, de (2-clorofenil)-(3-hidróxi-piridin-2-il)-metanona (102 mg, 0,44 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL). Adicionar anidrido trifílico (0,09 mL, 0,52 mmol) por gotejamento e deixar a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente. Diluir com 20 % de i-PrOH/CHCl₃, lavar com HCl 0,1 (2x) e solução saturada de NaHCO₃. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-50 % de Et₂O/hexanos dando o composto titular (149 mg, 93 %) como um óleo amarelo. MS (IS) 366 (M+1). TLC: R_f = 0,30 (50 % Et₂O/hexanos).

Preparação 299

(2-cloro-fenil)-(3-hidróxi-piridin-2-il)-metanona

[0253] Adicionar ácido trifluoroacético (5 mL) a uma solução de (2-cloro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridin-2-il]-metanona (195,

mg, 0,54 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL), agitar durante 30 minutos. Concentrar; dissolver em 20 % de i-PrOH/ CHCl_3 , lavar com solução saturada de NaHCO_3 (x2). Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-30 % de Et_2O /hexanos dando o composto titular (102 mg, 82 %) como sólido branco. MS (IS) 233,9 (M+1). TLC: R_f = 0,20 (25 % Et_2O /hexanos).

Preparação 300

(2-cloro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridin-2-il]-metanona

[0254] Adicionar óxido de manganês (11) (463 mg, 5,33 mmol) a uma solução de (2-cloro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridin-2-il]-metanol (390 mg, 1,07 mmol) em tolueno (20 mL), aquecer em refluxo de um dia para o outro. Filtrar a mistura através Celite® e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-20 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (195 mg, 49 %) como um óleo rosa. MS (IS) 364 (M+1). TLC: R_f = 0,45 (35 % de EtOAc/hexanos).

Preparação 301

(2-cloro-fenil)-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridin-2-il]-metanol

[0255] Adicionar t-BuLi por gotejamento a uma solução resfriada (-78°C) de 4-trimetilsilanil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridina (1,57 g, 5,3 mmol) em Et_2O (15 mL, recentemente destilada sobre Na^0). Após 1 hora, adicionar 2-cloro-benzaldeído (0,71 mL, 6,3 mmol) por gotejamento e deixar a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente. Após 2 horas, extinguir a reação com cromatografia sobre gel de sílica eluindo-se com 0-25 % de EtOAc/hexanos dando o titular por meio de adição por gotejamento de água (5 mL). Lavar com solução saturada de NaHCO_3 e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea, sobre gel de sílica eluindo-se com 0-20

% de EtOAc/hexanos dando o intermediário protegido de silila (1,61 g). Dissolver o resíduo em sol de fluoreto de tetrabutylamônio (20 mL, 1,0 M em THF), e agitar durante 1 hora. Concentrar e dissolver o resíduo em EtOAc. Lavar com HCl 1N (3x), solução saturada de NaHCO₃, e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-25 % de EtOAc/hexanos o que dá o composto titular (394 mg, 20 %) como um óleo transparente. MS (IS) 366 (M+1). TLC: R_f = 0,37 (30 % de Et₂O/hexanos).

Preparação 302

4-trimetilsilanil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridina

[0256] Adicionar t-BuLi por gotejamento a uma solução que se encontra a -78°C de 3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridina (1,98 g, 8,8 mmol) em Et₂O (25 mL, recentemente destilado sobre Na). Após 1 hora, adicionar clorotrimetilsilano (1,33 mL, 10,5 mmol) por gotejamento e deixar a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente. Após 1,5 hora, adicionar água (5 mL) por gotejamento para extinção. Lavar com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-30 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (1,57 g, 60 %) como óleo amarelo. MS (IS) 298 (M+1). TLC: R_f = 0,38 (35 % de EtOAc/hexanos).

Preparação 303

3-(2-trimetilsilanil-etoximetóxi)-piridina

[0257] Adicionar ter-butoxido de potássio (2,69 g, 24 mmol) a uma solução a 0°C de 3-hidróxi piridina (1,90 g, 20 mmol) em DMF (30 mL) e THF (30 mL) agitando sob N₂. Adicionar cloreto de 2-(trimetilsilil)etóxi-metila (3,72 mL, 21 mmol) por gotejamento e deixar

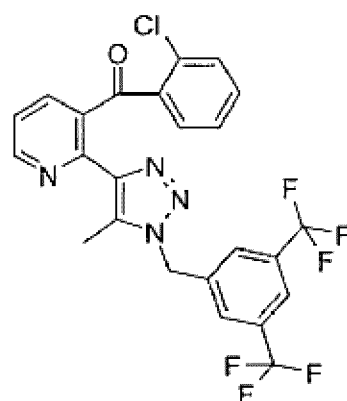
aquecer lentamente à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionar água para extinguir, agitar durante 5 minutos e concentrar.

[0258] Dissolver em 20 % de i-PrOH/ CHCl_3 , lavar com solução saturada de NaHCO_3 (2 x) e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 , e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-50 % de EtOAc/hexanos dando o composto titular (3,14 g, 70 %) como líquido amarelo. MS (IS) 226 ($M+1$). TLC: R_f = 0,43 (50 % de EtOAc/hexanos).

EXEMPLOS

Exemplo 1

{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona



[0259] Dissolver (2-bromo-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona (148 mg, 0,50 mmol) e 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-4-tributilestanil-1H-[1,2,3]triazol (449 mg, 0,75 mmol) em DMF (5 mL) e desgaseificar, depois adicionar diclorobis(trifenilfosfino) paládio (70 mg, 0,10 mmol). Sellar a mistura sob N_2 e aquecer a 80°C durante 24 horas. Concentrar, dissolver em CHCl_3 , lavar com solução saturada de fluoreto de potássio (2 x), solução saturada de bicarbonato de potássio, salmoura, secar sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-40 % de EtOAc/hexano seguido de recristalização de

EtOAc/hexano dando o composto titular (142 mg, 54 %). MS(IS) 525 (M+1); TLC (60 % de EtOAc/hexano) $R_f = 0,30$,

[0260] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 1, utilizando os materiais de partida apropriados e catalisador, é possível preparar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
2	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 587 (M+1); TLC: $R_f = 0,18$ (5 % ACN/CH ₂ Cl ₂)
3	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 588 (M+1); TLC: $R_f = 0,30$ (20 % ACN/CH ₂ Cl ₂)
4	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 596 (M+1); TLC: $R_f = 0,46$ (20 % ACN/CH ₂ Cl ₂)
5	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589 (M+1); TLC: $R_f = 0,48$ (10 % ACN/Et ₂ O)
6	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589 (M+1); TLC: $R_f = 0,60$ (10 % ACN/Et ₂ O)
7	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 551,0 (M+1); TLC: $R_f = 0,50$ (10 % de MeOH/CHCl ₃)

8	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 587 (M+1); TLC: R _f = 0,29 (75 % de EtOAc/hexano),
9	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R _f = 0,24 (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)
10	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 596 (M+1); TLC: R _f = 0,18 (10 % ACN/Et ₂ O)
11	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 525 (M+1); TLC: R _f = 0,38 (10 % ACN/Et ₂ O)
12	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R _f = 0,17 (10 % ACN/Et ₂ O)
13	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R _f = 0,35 (10 % ACN/Et ₂ O)
14	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanoe	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R _f = 0,17 (20 % ACN/Et ₂ O)
15	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-2-il-1H-	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R _f = 0,28 (5 %

	[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	ACN/Et ₂ O)
16	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 565,11; espectro de massa (IS): $m/z = 568,1$ (M+1), 566,1(M-1); RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 4H), 5:53(s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,56-0,48 (m, 2H).
17	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-6-metil-piridazina	Massa Exata 551,13; espectro de massa (IS): $m/z = 554,1$ (M+1), 552,0 (M-1); RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,45-6,88 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 2H), 0,22-0,11 (m, 2H).
18	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 602,11; espectro de massa (IS): $m/z = 605,1$ (M+1), 603,1 (M-1); RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,25-8,70

		(m, 3H), 7,73 (a, 1H), 7,70 (m, 1H) 7,51-7,65 (m, 3H), 7,08-7,50 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 2,71(s, 3H).
19	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-6-metil-piridazina	Massa Exata 588,13: espectro de massa (IS): m/z = 591,1 (M+1), 589,1 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47(dd, J = 6,5, 0,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 6,80-7,24 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).
20	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 603,10: espectro de massa (IS): m/z = 604,1 (M+1), 602,1 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,30-9,11 (m, 1H), 8,50-8,72 (m, 2H); 7,77 (s, 2H), 7,67 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,33-7,52 (m, 2H), 7,10-7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 2H); 2,74 (s, 3H).

21	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 603,1: espectro de massa (IS): m/z = 603,1 (M+1), 601,1, (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (bd, J = 6,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,10-7,25 (m, 5H), 5,41 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).
22	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 601,1: espectro de massa (IS): m/z = 570,1 (M+1), 568,1(M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 2 H), 7,25-7,10 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,5 Hz, 6H).
23	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-6-metil-piridazina	Massa Exata 553,15: espectro de massa (IS): m/z - 556,1 (M+1), 554,1 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,26 (bd, J - 7,5 Hz, 1H),

		7,00-7,23 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (d, J = 7,5 Hz, 6H).
24	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 601,11: espectro de massa (IS): m/z = 602,1 (M+1), 600,1(M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,57(m, 1H), 7,43-7,29 (m, 7H), 7,10-7,22 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).
25	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 539,09: espectro de massa (IS): m/z = 540,1 (M+1), 538,0(M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,10-7,31 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).
26	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 603,1: espectro de massa (IS): m/z = 604,1 (M+1), 602,0(M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,45 (m, 1H), 8,69 (m, 1H),

		8,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,10-7,29 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 2,75(s, 3H).
27	2-{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoil}-benzonitrilo	Massa Exata 576,1: espectro de massa (IS): $m/z = 577,1$ (M+1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,37-6,48 (m, 2H), 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H).
28	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 589,1 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): 9,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,74 (br s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76(m, 1H), 7,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,45, (s, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 5,48 (s, 2H)
29	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 526,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): 9,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 3H), 5,54 (s, 2H)

30	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS NMR (CDCl ₃): (IS) 589,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): 9,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,85-7,25 (m, 10H), 5,49 (s, 2H).
31	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 590,0 (M+1), H NMR (CDCl ₃): 9,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,66(m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,27-7,14 (m, 3H), 5,85 (s, 2H).
32	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 590,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): 9,30 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83-7,26 (m, 9H), 5,52 (s, 2H).
33	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil}-fenil-metanona	MS (IS) 552,0 (M+1) TLC R _f = 0,1 (6 % de acetona em hexanos)
34	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-fenil-metanona	MS (IS) 554,1 (M+1) TLC R _f = 0,1 (20 % de éter em hexanos)
35	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-o-	MS (IS) 568,0 (M+1); TLC (50 % acetona em hexanos): R _f = 0,3.

	tolil-metanona	
36	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]piridin-3-il}-(2-metóxi-fenil)-metanona	MS (IS) 584,0 (M+1); TLC (50 % acetona em hexanos): R _f = 0,3.
37	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]piridin-3-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona	MS (IS). 622,0 (M+1); TLC (50 % acetona em hexanos): R _f = 0,3.
38	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]piridin-3-il}-2-fluoro-fenil-metanona	MS (IS) 572,0 (M+1); TLC (50 % acetona em hexanos): R _f = 0,3.
39	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]piridin-3-il}-(3-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 588,0 (M+1); TLC (50 % acetona em hexanos): R _f = 0,3.
40	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]piridin-3-il}-(4-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 588,0 (m +1); TLC (50 % acetona em hexanos): R _f = 0,3.
41	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]pirimidin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589,0 (M+1), MS(ES-) 587,1 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8),

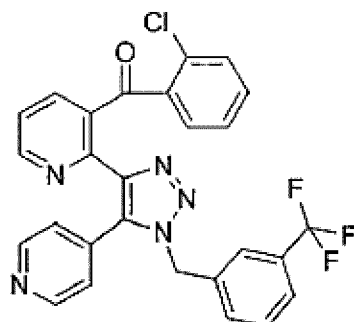
		7,52 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 5,58 (s, 2H)
42	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-pirimidin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589,0 (M+1), MS(ES-) 587,1 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (m, 1H) 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 1,5, 7,3), 7,47 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,56 (s, 2H).
43	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-pirimidin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 590,0 (M+1), MS(ES-) 588,1 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,22 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, J = 1,5, 7,6), 7,49 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,61 (s, 2H).

44	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 552,0(M+1), MS(ES-) 550,1(M-1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,70 (dd, 1H, J = 1,5, 7,8), 7,40, (m, 1H), 7,31, (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,46 (m, 2H).
45	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-6-metil-piridazina	R _f 0,166 (85 % de EtO-Ac/ 15 % Hex); RMN ¹ H(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (bd, J = 7,5 Hz, 2H), 7,87(s, 1H), 7,40-7,61 (m, 5H), 7,20-7,35 (m, 3H), 5,73 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).
46	4-(2-Benzil-fenil)-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	Massa Exata 537,5: espectro de massa (aspci): <i>m/z</i> = 538,1 (M+1) 536,1 (M-1); RMN ¹ H(250 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 4H), 7,51 (s, 2H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 2H), 6,9-7,15 (m, 3H), 6,75-6,83 (m, 2H), 6,60-6,69

		(m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,14 (s, 2H).
47	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-pirazin-2-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(ES) 589 ($M^{+}+1$) TLC: R_f 0,41 (10 % ACN/Et ₂ O)

Exemplo 48

(2-cloro-fenil)-{2-(5-piridin-4-il-1-(3-trifluorometil-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-3-il}-metanona



[0261] Adicionar 1-azidometil-3-trifluorometil-benzeno (152 mg, 0,75 mmol), (2-cloro-fenil)-(2-piridin-4-il-etinil-piridin-3-il)-metanona (200 mg, 0,63 mmol), e tolueno (2 mL) em um tubo selado. Enxaguar com nitrogênio, selar, e aquecer a 150°C de um dia para o outro. Concentrar à secura e triturar com éter de dietila dando o composto titular (66 mg, 20 %) como um sólido de cor rosa: MS(ES) 520($M^{+}+1$); TLC (5 % de MeOH/diclorometano) R_f = 0,48.

[0262] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 48, com os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
49	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 538 (M+1); TLC: R_f = 0,46 (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)
50	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 538 (M+1); TLC: R_f = 0,40 (5 % de MeOH/ CH ₂ Cl ₂)
51	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 538 (M+1); TLC: R_f = 0,42 (5 % de MeOH/ CH ₂ Cl ₂)
52	trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 538(M+1); TLC: R_f = 0,46 (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)
53	(2-cloro-fenil)-{2-[5-piridin-4-il-1-(3-trifluorometil-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 520(M+1); TLC: R_f = 0,48 (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)
54	(2-cloro-fenil)-{2-[5-piridin-4-il-1-(3-trifluorometóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 536(M+1); TLC: R_f = 0,47 (5 % de MeOH/ CH ₂ Cl ₂)

55	{2-[1-(2,5-bis-trifluorometil-benzil-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R_f = 0,42 (5 % de MeOH/CHCl ₃)
56	(2-cloro-fenil)-(2-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-benzil)5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-metanona	MS(IS) 538(M+1); TLC: R_f = 0,35 (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)
57	(2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS(IS) 588(M+1); TLC (5 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂) R_f = 0,59
58	(2-cloro-fenil)-(2-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-metanona	R_f = 0,47 1:1 Hex/EtOAc MS (IS) 503,1 (M+1)
59	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 553,1 (M+1) R_f = 0,49 1:1 Hex/EtOAc
60	(2-cloro-fenil)-(2-[5;-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-benzil)-1H-	MS (IS) 520,1, 522,2 (M+1), R_f = 0,19 (50 % de EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

	[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	
61	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3,5-dicloro-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 520,1 (M+1); TLC R _f = 0,41 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
62	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3,5-dimetil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 480,2 (M+1); TLC R _f = 0,43 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
63	{2-[1-(2,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 588,2 (M+1); TLC R _f = 0,46 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
64	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 538,2 (M+1); TLC R _f = 0,33 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
65	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3,5-dicloro-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(1S) 520,1 (M+1); TLC R _f = 0,45 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
66	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3,5-dimetil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 480,1 (M+1); TLC R _f = 0,51 (10 % de MeOH/CHCl ₃)

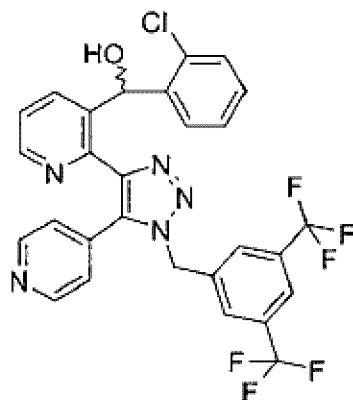
67	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 539,1 (M+1); TLC R _f = 0,40 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
68	(2-cloro-fenil)-{2-[5-pirimidin-5-il-1-(3-trifluorometil-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 521,0 (M+1); TLC R _f = 0,26 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
69	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 539,1 (M+1); TLC R _f = 0,26 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
70	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 539,2 (M+1); TLC R _f = 0,51 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
71	(2-cloro-fenil)-{2-[5-pirimidin-5-il-1-(3-trifluorometóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 537,1 (M+1); TLC R _f = 0,55 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
72	{2-[1-(2,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-	MS(IS) 589,1 (M+1); TLC R _f = 0,66 (10 % de MeOH/CHCl ₃)

	metanona	
73	(2-cloro-fenil)-{2-[5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS(IS) 539,2 (M+1)
74	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS (IS) 475,1 (M+1); TLC R _f = 0,33 (85 % de EtOAc/Hexano)
75	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS (IS) 475,1 (M+1); TLC R _f = 0,30 (85 % de EtOAc/Hexano)
76	(2-cloro-fenil)-{2-[5-metil-1-(3-trifluorometil-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	MS (IS) 457,2 (M+1), TLC R _f = 0,33 (85 % de EtOAc/Hexano) MS
77	(2-cloro-fenil)-{2-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-metanona	(IS) 475,2 (M+1), TLC R _f = 0,28 (85 % de EtOAc/Hexano)

78	{2-[1-(2,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 525,1 (M+1), TLC R _f = 0,75 (85 % de EtOAc/Hexano)
79	(2-cloro-fenil)-(2-[5-metil-1-(3-trifluorometóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-metanona	MS (IS) 473,1 (M+1), TLC R _f = 0,45 (85 % de EtOAc/Hexano)
80	(2-cloro-fenil)-(2-[1-(3,5-difluoro-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-metanona	MS (IS) 425,2 (M+1), TLC R _f = 0,39 (85 % de EtOAc/Hexano)
81	(2-cloro-fenil)-(2-[1-(3,5-dicloro-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-metanona	MS (IS) 457,0 (M+1), TLC R _f = 0,16 (50 % de EtOAc/Hexano)

Exemplo 82

{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanol



[0263] Adicionar LiAlH₄ (2,6 mL, 2,6 mmol, 1,0 M em THF) por gotejamento a uma solução agitada de {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona

(1,28 g, 2,18 mmol) em THF (20 mL, anidra) à temperatura ambiente. Após 15 min., adicionar água (2,6 mL) por gotejamento com agitação rápida para extinguir. Adicionar solução de NaOH 1N (2,6 mL) por gotejamento, seguido da adição por gotejamento de água (7,8 mL). Remover por filtração os sólidos e enxaguar com THF. Concentrar, dissolver em CH₂Cl₂, lavar com solução saturada de NaHCO₃ (2 x), secar sobre MgSO₄ e concentrar. Purificar o sólido por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-15 % de ACN/Et₂O dando o composto titular (882 mg, 69 %); MS(IS) 590 (M+1); TLC: R_f = 0,32 (7,5 % EtOH/CHCl₃).

Exemplo geral A

[0264] Combinar o ceto-aldeído apropriado (1 eq.) em AcOH, depois adicionar hidrazina (1-3 eq.) e agitar a 25-80°C. Após 1-4 horas, concentrar o solução e dissolver o material bruto em EtOAc e lavar com NaHCO₃ saturado e salmoura. Secar, filtrar, e concentrar a fase orgânica e purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea (gel de sílica) o que dá o composto titular.

[0265] Utilizando um método análogo ao do Exemplo geral A, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
83	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 601,3 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,42 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,17 (m, 11 H), 5,47 (s, 2H).

84	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,5-d]piridazina	MS (IS) 610,0 (M+1); TLC (50 % de EtOAc em hexanos): R _f = 0,2.
85	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3=(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,5-d]piridazina	MS (IS) 601,0 (M+1); TLC (33 % de EtOAc em hexanos): R _f = 0,1.
86	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3,]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 612,8 (M+1), MS (ES-) 610,9 (M-1); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,55, (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,12 (m 4H).
87	{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il]}-3H-[1,2,3]triazol-4il}-dimetil-amina	LC/MS (IS) 568,0 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 7,9, 2,0), 5,52 (s, 2H), 2,51 (s, 6H).
88	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-	LC/MS (IS) 539,0 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 7,8,1,8), 7,64 (s, 2H), 7,56 (dt,

	isoxazolo[3,4-d]piridazina	1H, J = 7,4, 1,8), 7,49 (dt, 1H, J = 7,8,1,1), 7,39 (dd, 1H, J = 7,4, 1,1), 5,63 (s, 2H), 2,69 (s, 3H)
89	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 602,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 2H).
90	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 601,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75-7,15 (m, 11H), 5,56 (s, 2H).
91	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 601,9 (M+1), TLC R _f 0,15 (50 % de EtOAc/Hexano x 2).

Exemplo geral B

[0266] Dissolver o hidroximetil isoxazol de interesse (1 eq.) em CH₂Cl₂(0,025 M), depois adicionar periodinano de Dess-Martin (1-2 eq.), e agitar à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Purificar por meio de eluição através de coluna Florisil dando o intermediário de aldeído. Dissolver o material em ácido acético, adicionar hidrazina ani-

dra (1,5 eq.), e agitar à temperatura ambiente até completar pelo TLC. Concentrar, neutralizar com NaHCO_3 aquoso saturado, extrair com EtOAc, secar sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar. Purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica o que dá o composto titular.

[0267] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral B, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
92	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-henil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 602,2 (M+1) RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,52' (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1H), 5,57 (s, 2H)
93	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	MS (IS) 603,1 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 5,74 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (s 2H), 7,40 (m, 1H), 5,61 (s, 2H).

Exemplo geral C

[0268] Dissolver o hidroxietil isoxazol de interesse (1 eq.) e CH_2Cl_2 (0,025 M), depois adicionar periodinano de Dess-Martin (1 eq.), e agitar à temperatura ambiente durante 1 hora. Purificar por meio de eluição através de coluna Florisil dando o intermediário de aldeído. Combinar o acetaldeído em ácido acético (0,2 M), adicionar acetato de amônio (5 eq.), e agitar 2 horas a 60°C. Concentrar sob vácuo, neutralizar com NaHCO_3 aquoso saturado, extrair com éter, secar sobre MgSO_4 , filtrar e purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica dando o composto titular.

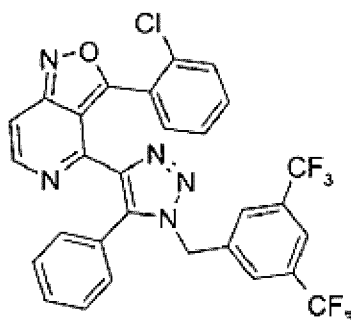
[0269] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral C, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
94	4[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 601,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,42 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 4,3, 1,4 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H).
95	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 601,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,71 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (d, J = 6,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,52-7,29 (m, 8H), 7,42 (d, J = 6,7 Hz, 2H) 5,55 (s, 2H)
96	4[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 602,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 9,30 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,08 (ap d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52-7,33 (m, 6H) 5,55 (s, 2H)
97	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 600,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H).

98	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-e]piridina	MS (IS) 600,9 (M+1), RMN ^1H (CDCl ₃): δ 8,76 (br s, 2H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H) 7,12 (m, 3H) 5,56 (ap d, 2H).
99	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 602,1 (M+1), RMN ^1H (CDCl ₃): δ 8,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 2H).

Exemplo 100

4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina



[0270] Combinar [4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído (0,401 g, 0,65 mmol) e ácido acético (4,5 mL), adicionar acetato de amônio (0,25 g, 3,2 mmol) e agitar a 65 °C durante 90 minutos. Concentrar, neutralizar com NaHCO₃ aquoso saturado, extrair com éter, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar sob vácuo. Purificar no cromatotron, utilizando-se EtOAc/Hexano (10 %-85 %) dando o composto

titular: Massa exata 599,1, MS (IS) 600,1 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 8H), 7,17 (m, 2H), 5,54 (s, 2H).

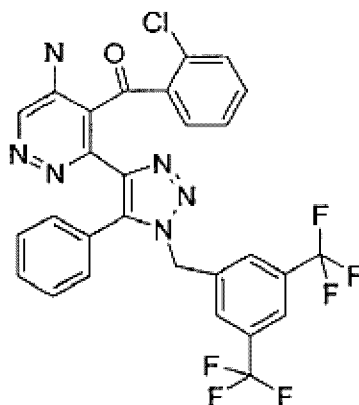
[0271] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 100, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
101	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-]H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 537,9 (M+1), MS (ES-) 535,9 (M-1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H, J = 6, S), 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).
102	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 609,0 (M+1), MS (ES-) 607,0 (M-1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,05 (m, 4H).
103	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 657,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,37 (d, 1H, J = 6,8), 7,92 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,09 (m, 4H)
104	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-	MS (IS) 600,1 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,35 (d, J = 6,5 Hz,

	fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H).
105	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	MS (IS) 600,9 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,76 (br s, 2H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89(s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H); 7,47-7,36 (m, 4H), 7,12 (m, 3H), 5,56 (ap d, 2H).

Exemplo 106

{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona



[0272] Combinar 4-(1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H[1,2,3]triazol-4-il)-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina (79 mg, 0,1314 mmol), acetonitrila (2,5 mL), água (131 µl), e hexacarbonila de molibdênio (17,4 mg, 0,066 mmol), e aquecer a 73 °C . Após 4 horas, resfriar à temperatura ambiente. Despejar a mistura através de um leito de Celite® (1 cm) e gel de sílica (2 cm). Concentrar o líquido escuro a 1,5 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm com CH₂Cl₂ e EtOAc e eluir com um gradiente de EtOAc/hexanos para proporcionar 70 mg de um sólido rosa. Massa Exata 602,1: espectro de massa (IS): *m/z* = 603,0 (M+1), 601,0 (M-1). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s,

1H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,00-6,50 (m, 3H), 6,10 (s, 2H).

[0273] Utilizando um método similar ao Exemplo 106, com os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
107	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 602,1: espectro de massa (IS): m/z = 603,0 (M+1), 601,0 (M-1). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,00-6,80 (m, 3H), 6,10 (s, 2H).
108	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 611,1: espectro de massa (IS): m/z = 611,9 (M+1), 610,1 (M-1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,82-6,70 (m, 2H), 5,89 (bs, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H)
109	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 658,1: espectro de massa (IS): m/z 658,9 (m=1), 656,8 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84-6,76(m, 2H), 6,57 (d, J = 5,6

		Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 4H).
110	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 602,1: espectro de massa (IS): m/z 602,9 ($m=1$), 601,0 ($M-1$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (bs, 2H), 8,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).
111	(4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 609,1: espectro de massa (IS): $m/z = 609,9$ ($M+1$), 608,0 ($M-1$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 4H), 76 (m, 4h).
112	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 539,1: espectro de massa (IS): m/z 539,9 ($m=1$), 538,0 ($M-1$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,25 (dd, $J = 7,5, 3,0$ Hz, 1H), 6,94-6,78 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,26 (s,

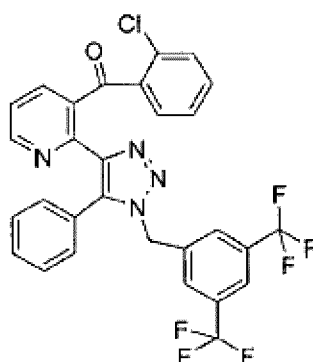
		3H)
113	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 603,1: espectro de massa (IS): m/z = 604,1 (M+1), 602,1 (M-1); $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,10 (m, 2H), 7,03-6,81 (m, 3H), 6,02 (bs, 2H), 5,28 (s, 2H).
114	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 540,1: espectro de massa (IS): m/z = 541,1 (M+1), 539,0 (M-1); $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 4,2, 0,9 Hz, 1H), 7,07-6,88 (m, 3H), 6,89-6,65 (bs, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)
115	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 603,1: espectro de massa (IS): m/z = 604,1 (M+1); $\text{RMN } ^1\text{H}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,98(d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,01-6,88

		(m, 3H), 6,59 (bs, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,26(s, 2H).
116	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 604,1: espectro de massa (IS): m/z = 605,1 (M+1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,31-7,11 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,26 (s, 2H).
117	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 569,1: espectro de massa (IS): m/z 567,9 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,87 (bs, 2H), 5,43 (s, 2H).
118	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 603,1: espectro de massa (IS): m/z = 604,3 (M+1), m/z = 602,3 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,52 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,74 (s, 3H), 6,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,88 (bs, 2H), 5,70 (s, 2H).

119	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 602,0, espectro de massa (ESI) m/z 603,1, (M+1), 601,1 (M-1); RMN ^1H (300 CDCl_3) δ 8,62 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,82 (bs, 2H), 5,27 (s, 2H).
120	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 639,4; _ espectro de massa (aspci): m/z = 603,1 (M+1),.: 601,2 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (bd, J = 6,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,0 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,75(s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,27 (s, 2H).

Exemplo 121

[0274] {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona



[0275] Dissolver {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3 il}-(2-cloro-fenil)-metanona (40,0 mg, 0,067 mmol) em THF (2 mL), adicionar nitrito de isoamila (12,0 mg, 13,8 μ l, 0,101 mmol) e aquecer a 72 °C durante 0,5 h, depois resfriar à temperatura ambiente. Despejar a mistura através de um leito de Celite® de 1 cm e de gel de sílica 2 cm. Concentrar o líquido transparente a 1,5 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm com CH₂Cl₂ e EtOAc e eluir com um gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar 24 mg do composto titular. Massa Exata 586,1: MS (IS): m/z = 586,9 (M+1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (bs, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45-7,00 (m, 9H), 5,37 (s, 2H).

[0276] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 121, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
122	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 587,1: espectro de massa (IS): m/z = 587,9 (M+1); RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,22 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,52 (m, 2H), 7,51-7,05 (m, 10H), 5,37 (s, 2H)

123	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 588,1: espectro de massa (IS): m/z =589,1 (M+1), 587,1 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,48'(dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 4,2, 3,0 Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 3H), 5,42 (s, 2H).
124	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 588,1: espectro de massa (IS): m/z 589,0 (M+1), 587,0 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (d, J = 6,9, 1H), 8,52 (bs, 2H), 7,66(s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,90-7,14 (m, 4H), 5,42 (s, 2H).
125	{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	Massa Exata 588,1: espectro de massa (IS): m/z = 589,2 (M+1), 587,2 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (bs, 1H), 8,61 (bs, 2H), 8,51 (bs, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 5,78 (s, 2H).

Exemplo geral D

[0277] Combinar o acetaldeído de interesse (1 eq.) e ácido acético (0,03 M) com acetato de amônio (10 eq.) e agitar a 60°C até completar

pelo TLC. Concentrar sob vácuo, neutralizar com NaHCO_3 aquoso saturado, e extrair com EtOAc. Secar sobre MgSO_4 , filtrar e purificar por meio de cromatografia em gel de sílica.

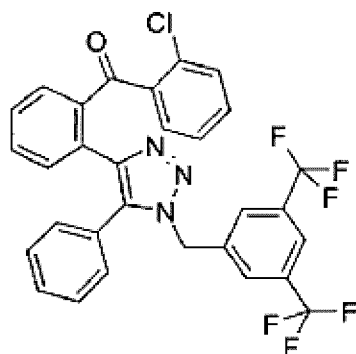
[0278] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral D, com os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
126	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	MS (IS) 600,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,32 (m, 7H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H).
127	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	MS (IS) 601,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,73 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,57 (ap d, 1H), 7,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,56-7,34, (m, 6H), 7,17 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,56 (br s, 2H).
128	4-(1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,3-a]pirazina	MS (IS) 601,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,73 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 5,56 (br s, 2H).

129	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-(2-cloro-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	MS (IS).602,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 8,68 (m, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36, (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,8, 0,3 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H).
-----	--	---

Exemplo 130

{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona

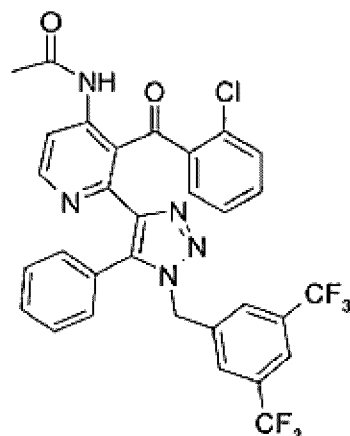


[0279] Dissolver 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona (100,0 mg, 0,188 mmol), clorobenzeno (2 mL) e adicionar pirona (28,2 mg, 24 µl, 0,282 mmol) e aquecer a 130°C. Após 22 horas, adicionar mais pirona (20 µl, 0,240 mmol) e aquecer. Após 26 horas, resfriar à temperatura ambiente. E despejar a mistura através de um leito de Celite® (1 cm) e gel de sílica (1 cm). Concentrar o líquido transparente a 1,5 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm e eluir com gradiente de EtOAc/hexanos para proporcionar 32 mg do composto titular: Massa Exata 585,1: espectro de massa (IS): m/z = 586,0 (M+1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (bd, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51-7,05 (m, 14H), 6,99 (m,

1H), 5,60 (s, 2H).

Exemplo 131

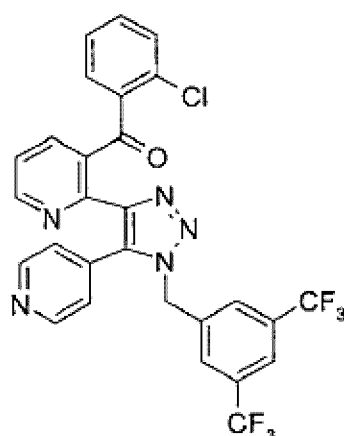
N-[2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-benzoil)-piridin-4-il]-acetamida



[0280] Combinar {4-amino-2-[1-(3,5-bis-frifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona (840 mg, 0,067 mmol) e 2,0 mL de anidrido acético e acetato de sódio (18,2 mg, 0,134 mmol). Sellar a mistura de reação em um tubo pirex e aquecer a 80°C. Após 13 horas, resfriar à temperatura ambiente. Despejar a mistura através de um plugue de Celite (1 cm) e gel de sílica (2 cm). Concentrar o líquido transparente a 1,0 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm e eluir com um gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar 26 mg do composto titular: Massa Exata 643,1; espectro de massa (IS): $m/z = 643,9$ (M+1), $m/z = 641,8$ (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 9,69 (s, 0,6H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,15-7,49 (m, 5H), 7,27 (s, 2H), 6,80-7,05 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Exemplo 132

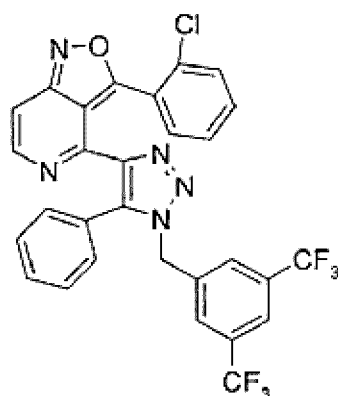
{2-[1-(3,5-bistrifluorometilbenzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona



[0281] Combinar 4-[3-(3,5-bis(trifluorometilbenzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina (489 g, 740 mmol) e tolueno (1 l), adicionar (2-bromopiridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona (240 g, 810 mmol) em tolueno (500 mL). Em seguida, adicionar tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (16,95 g, 18,5 mmol) e tolueno (300 mL). Adicionar tri-2-furilfosfino (17,35 g, 74 mmol) em tolueno (200 mL) e aquecer a mistura de reação ao refluxo (113 °C). Após o término da reação, remover o solvente por meio de evaporação rotativa e purificar o produto bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea (gradiente de diclorometano / acetato de etila). Tratar o material com carvão ativo em acetato de etila, lavar com solução aquosa a 5 % de sal de trissódio do ácido tritiocianúrico, e recrystalizar (acetato de etila/hexano) dando o composto titular. MS(ES) 588 (M+1). TLC (3 % de MeOH/CH₂Cl₂) R_f = 0,17, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 5,46 (s, 2H); 7,19 (m, 5H); 7,36 (dd, 1H, J = 4,9, 7,8); 7,45 (s, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,93 (dd, 1H, J = 1,5, 7,8); 8,56 (dd, 1H, J = 1,5 4,9); 8,70 (d, 2H, J = 5,9)

Exemplo 133

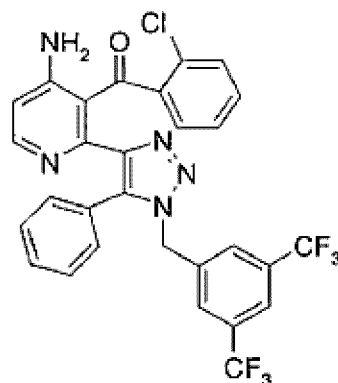
4-[1-(3,5-bis(trifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-3-(2-clorofenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina



[0282] Aquecer uma mistura de cloreto de amônio (200 g, 3,74 mol) e [1-(3,5-bistrifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-[1,3]dioxolan-2-il metilisoxazol-4-il]-metanona (500 g, 0,754 mol) em ácido acético (4,0 l) e água (800 mL) durante 2 horas. Enquanto resfria à temperatura ambiente, adicionar solução a 5 % de NaOH (4,0 l) por gotejamento. Quando a mistura de reação resfria à temperatura ambiente, filtrar e secar dando o composto titular: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,3, 0,83$ Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 8H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,51 (s, 2H). TLC eluindo com 95:5 cloreto de metileno:metanol: $R_f = 0,51$.

Exemplo 134

{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona



[0283] Agitar a mistura de 4-[1-(3,5-bistrifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina (350 g, 0,583 mol) e 5 % de Pt-C (35 g) em acetato de etila (3,5 l) sob uma

atmosfera de H₂ (~5, psi) durante 20 horas. Filtrar através do hyflo, lavar com acetato de etila (3,5 l) e concentrar a um sólido. Dissolver em acetato de etila (7 L) e adicionar Darco ® (600 g). Agitar durante 2 horas, depois filtrar através do hyflo. Enxaguar a torta de filtração com acetato de etila (3,5 l) e concentrar filtrados dando o composto titular. Massa Exata 601,1: espectro de massa (IS): m/z = 602,0 (M+1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (bs, 2H), 5,31 (s, 2H).

[0284] A forma cristalina do composto titular pode ser preparadas como a seguir. Dissolver {4-amino-2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (42,2 g, 70,1 mmol) em acetato de etila (100 mL). Remover 25 mL de acetato de etila por meio de destilação em um evaporador rotativo. Adicionar hexanos (50 mL) por gotejamento, à temperatura ambiente. Agitar durante 30 minutos, filtrar e secar dando o composto titular como um sólido cristalino. p.f. = 156°C.

Exemplo geral E

[0285] Dissolver o cloreto de hidroximidato apropriado (1 eq.) e o alquino apropriado (2 eq.) em EtOAc (0,5 M). Adicionar trietilamina (1,2 eq.) como uma solução 1 M em EtOAc por gotejamento ao longo de 15 min. Após 18 horas, diluir com EtOAc (10 mL), lavar com HCl 1N (5 mL) e salmoura (5 mL). Secar (MgSO₄), filtrar, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) dando o composto titular.

[0286] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral E, com os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
135	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona	TLC: $R_f = 0,2$ (4:1 de hexanos/EtOAc) MS(IS): 609,0 (M+1)
136	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	p.f. 140-141°C TLC: $R_f = 0,17$ (4:1 de hexanos/EtOAc) MS(IS): 548,8 (M+1)

Exemplo geral F

[0287] Combinar o cloreto de hidroximidóila apropriado (1 eq.), EtOAc, e o alquino apropriado (2 eq.). Adicionar lentamente TEA (1,5 eq.) via bomba de seringa ao longo de 2-7 horas e agitar mais 2-12 horas. Extinguir com água. Separar camadas e extrair da camada aquosa com EtOAc. Cromatografar o produto bruto sobre gel de sílica (15-35 % de EtOAc/hexanos), dando o isoxazol protegido. Dissolver o resíduo em MeOH. Adicionar TsOH (2 eq.), e agitar durante 4 horas. Despejar em 10 mL de NaHCO_3 aquoso e extrair com EtOAc. Cromatografia utilizando o mesmo sistema de solvente descrito acima dá o isoxazol desejado.

[0288] Utilizando um método análogo ao do Exemplo geral F, com os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
137	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 606,9 (M+1) R_f = 0,58 (1:1 de hexanos:EtOAc)
138	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona	MS (IS) 624,9 (M+1) R_f = 0,54 (1:1 de hexanos:EtOAc)
139	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-diethoximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 676,9 (M+1) R_f = 0,28 (3:1 de hexanos:EtOAc)
140	[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 634,9 (M+1) R_f = 0,10 (4:1 de hexanos:EtOAc)
141	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona	p.f. 144°C; TLC: R_f = 0,24 (5:1 de hexanos/EtOAc); MS/ES: 566,9 (M+1).

Exemplo geral G

[0289] Combinar oxima apropriada e DMF, adicionar 1,5 eq. de N-clorosuccinimida e agitar à temperatura ambiente até a oxima ser con-

sumida (monitorar por meio de TLC (5-10 h)). Despejar em água e extrair com Et₂O. Concentrar dando o cloreto de hidroximidóila bruto. Dissolver este intermediário em EtOAc. Adicionar alquino apropriado, depois adicionar lentamente TEA via bomba de seringa ao longo de 6-7 h. enquanto se agita de um dia para o outro. Despejar em HCl 1N e extrair com EtOAc. Purificar via cromatografia radial dando o isoxazol protegido com silila. Dissolver em THF, resfriar a 0°C, e adicionar 1 eq. de TBAF (optional). Deixar a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente de um dia para o outro. Despejar em NaHCO₃ aquoso saturado e extrair com EtOAc. Purificar via cromatografia radial dando o produto desejado.

[0290] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral G, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
142	[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 636,1 (M+1) R _f = 0,16 (1:1 de hexanos:EtOAc)
143	[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 644,2 (M+1) R _f = 0,55 (1:1 de hexanos:EtOAc)
144	[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-	MS (IS) 636,2 (M+1) R _f = 0,28 (1:1 de hexanos:EtOAc)

	4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	
145	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	TLC (50 % de EtOAc em hexanos): R _f = 0,3.

Exemplo geral H

[0291] Diluir o álcool protegido com THP de interesse (1 eq.) em uma solução de ácido acético/H₂O=(2/1/1). Fixar um condensador de refluxo, colocar em banho de 60°C, e agitar durante 24 horas. Purificar por meio de cromatografia sobre gel de sílica dando o composto titular.

[0292] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral H, com os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

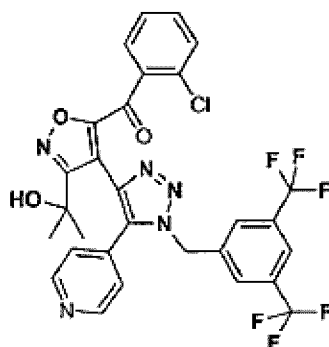
Prep. nº	Produto	Dados físicos
146	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 607,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,63-7,46 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,29-7,08 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 7,3 Hz, 1H)
147	{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-5-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 607,0 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,45-7,11 (m, 9H), 5,68 (s, 2H), 4,86 (ap s, 2H).

148	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 621,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,86 (s, 1H), 7,62-7,45 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,29-7,11 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 5,9 Hz, 2H).
149	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 621,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44-7,07 (m, 9H), 5,66 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
150	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 607,9 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,78 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), (m 2H), 7,12 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,85 (s, 2H).
151	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-isoxazol-3-il)-metanol	MS (IS) 470,0 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,81 (ap d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,21 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).
152	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-	MS (IS) 621,9 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,79 (Br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

	metanona	
153	[4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 621,9 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,66 (br s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,44-7,21 (m, 4H), 7,11 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Exemplo 154

4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona



[0293] Combinar [4,[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(1-metil-1-trimetilsilanilóxi-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona (43 mg, 0,06 mmol) e THF (0,60 mL) a 0°C sob N₂ e adicionar lentamente TBAF (0,07mL, 1M em THF). Após 1 h extinguir com H₂O (1 mL) e diluir com EtOAc (2 mL). Lavar solução com HCl 1N (3 mL x 3), NaHCO₃ aquoso saturado (3 mL). Secar e concentrar, depois purificar o material bruto por meio de cromatografia em gel de sílica utilizando um gradiente de EtOAc/hexanos dando composto titular: R_f = 0,32 (2:1 Hex/EtOAc); MS (IS) 636,2 (M+1).

[0294] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo154 e os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar o composto a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
155	4[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	R _f = 0,62 2:1 de hex/EtOAc; MS (IS) 635,2 (M+1)

Exemplo geral J

[0295] Dissolver éter de silila apropriado em metanol e adicionar ácido p-toluenossulfônico (1,5 eq.). Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, depois diluir com EtOAc, e lavar com NaOH 1N, e salmoura. Secar (MgSO₄), filtrar, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) dando o composto titular.

[0296] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral J, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
156	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	p.f. 150°C TLC: R _f = 0,24 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 564,9 (M+1)
157	{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-(2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	p.f. 193°C TLC: R _f = 0,17 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 615,9 (M+1)

Exemplo geral K

[0297] Adicionar ácido trifluoroacético (Aldrich, 0,5 mL) ao t-butila

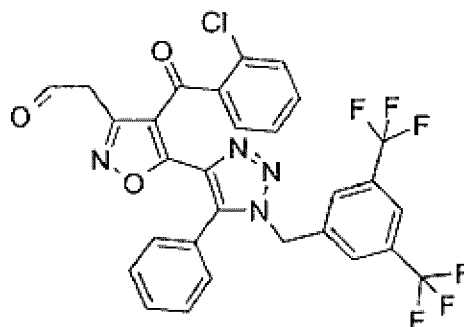
éter apropriado e agitar à temperatura ambiente. Após 18 horas, diluir com EtOAc (10 mL) e adicionar NaOH 1N até a solução tornar-se básica (pH 10). Separar as camadas e lavar a camada orgânica com salmoura (5 mL). Secar (MgSO₄), filtrar, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia (gel de sílica, gradiente de hexanos/EtOAc) ou por meio de recristalização o que dá o composto titular.

[0298] Utilizando um método análogo ao do Exemplo geral k, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
158	(R,S)-[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-clorofenil)-metanona	p.f. 131-133°C TLC: R _f 0,34 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 580,8 (M+1)
159	(R,S)-[3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	p.f. 193°C TLC: R _f = 0,28 (2:1 de hexanos/EtOAc) MS/ES: 629,9 (M+1)

Exemplo 160

[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-il]-acetaldeído



[0299] Combinar [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2,2-dimetóxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona (1 eq.) em acetona/H₂O (4:1) e ácido p-toluenossulfônico (1 eq.) com agitação. Fixar um condensador de refluxo e agitar de um dia para o outro em um banho de óleo a 60°C. Neutralizar com NaHCO₃ aquoso saturado, extrair com acetato de etila, secar sobre MgSO₄, filtrar, e concentrar sob vácuo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,09 (m, 11H), 5,43 (s, 2H), 4,09 (s, 2H).

Exemplo geral L

[0300] Sob N₂, carregar um frasco secado em estufa com cloreto de oxalila (2M em CH₂Cl₂, 1,2 eq.) e resfriar em uma calda de gelo seco/acetona. Adicionar DMSO (3 eq.) lentamente por meio de seringa e agitar durante 15 minutos. Adicionar o hidroximetil isoxazol de interesse (1 eq.) em CH₂Cl₂ anidro (0,4 M) lentamente por meio de seringa e agitar durante 1 hora. Adicionar TEA (5 eq.) lentamente por meio de seringa e agitar durante 2 horas e deixar aquecer à temperatura ambiente. Extinguir com H₂O, extrair com éter, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar sob vácuo.

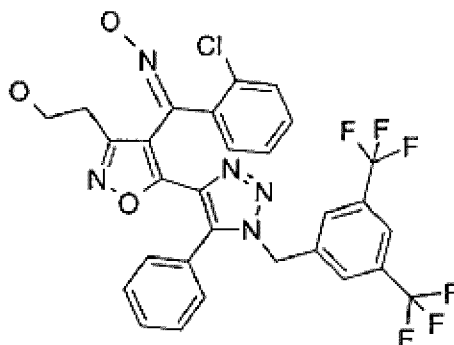
[0301] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral I, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
161	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-carbaldeído	MS (IS) 605,1 (M+1), RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 10,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,48-6,97 (m, 10H), 5,43 (s, 2H).
162	4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(2-cloro-benzoil)-	MS (IS) 605,1 (M+1), TLC R _f = 0,47 (50 % de EtOAc/Hexano x 2)

	isoxazol-3-carbaldeído	
--	------------------------	--

Exemplo 163

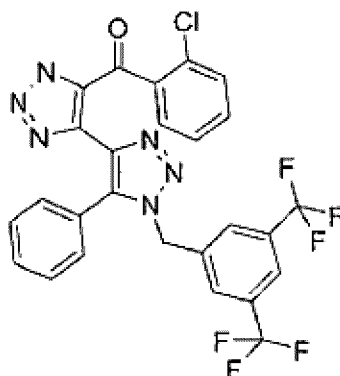
[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona oxima



[0302] A uma solução de [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona (1 eq.) in piridina. Adicionar cloridreto de hidroxilamina (10 eq.) e faze refluxo e agitar de um dia para o outro. Extinguir com H₂O, extrair com acetato de etila, e concentrar. Remover a piridina remanescente por meio de azeotropia com heptano (2 x) em vácuo. Dissolver em CH₂Cl₂, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar sob vácuo. Purificar por meio de cromatografia radial sobre gel de sílica dando o composto titular. MS (IS) 635,96 (M+1), RMN ¹H (CD₃Cl): δ 9,59 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-6,90 (m, 11H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Exemplo 164

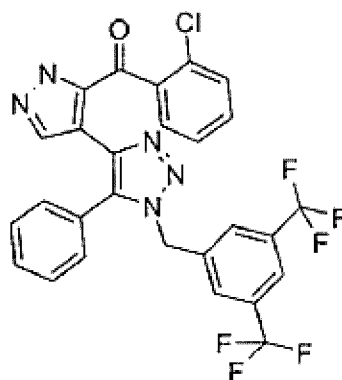
[1'-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5'-fenil-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazolil]-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanona



[0303] Combinar 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona (42 mg, 0,079 mmol), 1,0 mL de tolueno, e (18,2 mg, 21,0 μ l, 0,158 mmol) de trimentilsililazida. A mistura foi aquecida a 120°C durante 19 h em um tubo selado e então foi resfriada à temperatura ambiente. Concentrar a 1,0 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 1 mm com CH₂Cl₂ e EtOAc e eluir com 100 mL de hexanos, e 200 mL, de cada um, de uma proporção de 20:80 de EtOAc/hexanos, 30:70 de EtOAc/hexanos, 50:50 de hexano:EtOAc, 85:15 de EtOAc/hexanos para proporcionar 29,0 mg do composto titular como um líquido transparente, incolor. Massa Exata 576,1: espectro de massa (IS): m/z = 577,0 (M+1), 575,0 (M-1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52-7,22 (m, 9H), 5,75 (s, 2H).

Exemplo 165

{4-[1-(3,5-bis trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2H-pirazol-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona

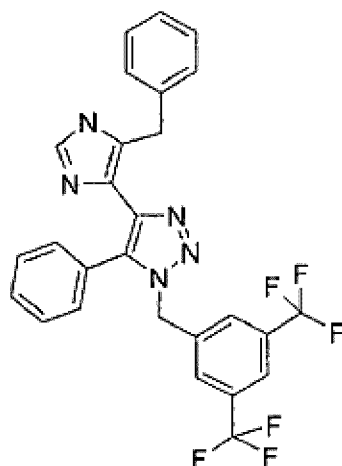


[0304] Combinar 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona (42 mg, 0,079 mmol), 1,0 mL de mistura a 50/50 éter e THF, e (112,0 μ l, de uma solução 2,0 M de trimetilsilil diazometano em hexanos, 0,225 mmol) e agitar à temperatura ambiente em um tubo selado. Após 49 horas, concentrar a 1,0 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm com CH₂Cl₂ e eluir com um gradiente de EtOAc/hexanos para proporcionar 29,0 mg de um líquido incolor transparente. Massa Exata 575,1: espectro de mas-

sa (IS): m/z = 575,9 (M+1), 573,9 (M-1); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 0,33H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 0,66H), 7,35-6,99 (m, 12H), 5,44 (s, 2H).

Exemplo 166

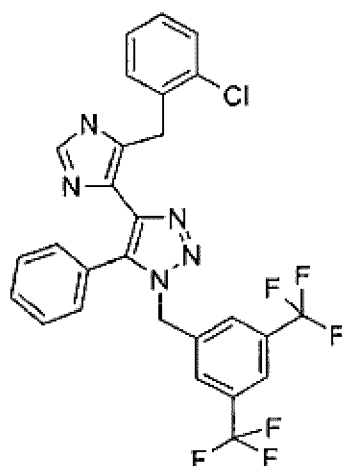
4-(5-Benzil-1H-imidazol-4-il)-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol



[0305] Combinar 4-[4-benzil-4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-oxazol-5-il]-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol (0,054 mmol), 1,0 mL de xileno, e solução 7N de amônia em metanol (48,0 μL , 0,337 mmol). Aquecer em um tubo pirex selado a 136°C. Após 18 horas, resfriar à temperatura ambiente, e concentrar a mistura a 1,0 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm com CH_2Cl_2 e eluir com um gradiente de EtOAc/hexanos para proporcionar o composto titular. Massa Exata 527,2: espectro de massa (IS): m/z = 529,1 (M+1), 527,1 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,05 (m, 13H), 5,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H).

Exemplo 167

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-(2-cloro-benzil)-1H-imidazol-4-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol

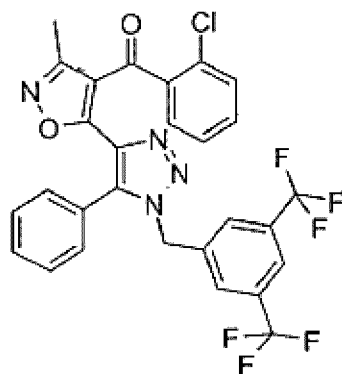


[0306] Combinar 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-benzil)-4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-diidro-oxazol-5-il]-5-fenil-1H-

[1,2,3]triazol (0,100 mmol), 2,5 mL de xileno e solução 2N de metilamina em metanol (0,2 mL, 0,40 mmol) e aquecer em um tubo pirex selado a 135 °C. Após 19 horas, resfriar à temperatura ambiente. Concentrar a mistura a 1,0 mL e aplicar numa placa de cromatotron de 2 mm com CH₂Cl₂ e EtOAc e eluir com 100 mL de Hexanos, e 200 mL, de cada um, de uma proporção de 20:80 de EtOAc/Hexanos, 30:70 de EtOAc/Hexanos, 50:50 de Hexanos/EtOAc, 85:15 de EtOAc/Hexanos para proporcionar o composto titular. Massa Exata 561,1: espectro de massa (IS): m/z = 563,1 (M+1), 561,1 (M-1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 6H), 7,30-7,00 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

Exemplo 168

{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona:



[0307] Combinar 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona (150 mg, 0,281 mmol), 12 mL de benzeno, nitroetano (32 mg, 31 μ l, 0,421 mmol), 1,4-diisocianato-benzeno (135 mg, 0,842 mmol) e, depois, 6 gotas de trietilamina (~ 50 μ l) e aquecer ao refluxo do benzeno. Após 19 horas, resfriar à temperatura ambiente. Diluir a mistura com 0,5 mL de água, agitar durante 10 min. e adicionar uma porção de MgSO₄. Despejar a mistura através de um leito de Celite® (1 cm), concentrar a 3 mL e purificar por meio de cromatotron (EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto titular: Massa Exata 590,1: espectro de massa (IS): m/z = 591,0 (M+1), 589,0 (M-1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,38 (bs, 2H), 7,22-7,17, (m, 2H), 7,15-7,09 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Exemplo geral M

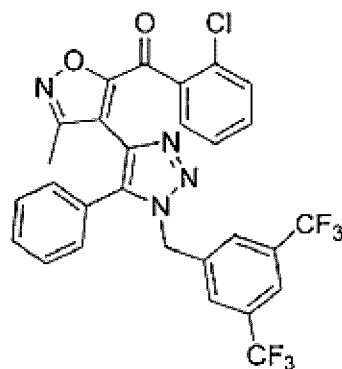
[0308] Dissolver o alquino apropriado (1 eq.) em tolueno (0,1 M) e tratar a solução com nitroalcóxi-tetraidropirano (4 eq.), 1,4-diisocianato-benzeno (4 eq.), e trietilamina (4 eq.). Aquecer a solução a 110°C durante 4 horas, depois adicionar água (20 mL) e filtrar através de um leito de Celite®. Enxaguar a torta de filtração com EtOAc, depois lavar o filtrado com salmoura. Secar, filtrar, e concentrar a solução orgânica e usar o material diretamente na reação seguinte. Dissolver o material acima em MeOH (0,1 M) e tratar com p-TsOH•H₂O (2 eq.). Agitar a solução à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar a solução e re-dissolver o material bruto em EtOAc. Lavar a solução orgânica com NaHCO₃ saturado, depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea o que dá o composto titular.

[0309] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral M, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
169	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 564,8 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,90 (d, 2H, J = 7,3), 3,74 (t, 1H, J = 7,3).
170	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-hidróxi-etil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 578,8 (M+1)+ RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,26 (m, 1H).

Exemplo 171

{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-metil-isoxazol-5-il}-(2-cloro-fenil)-metanona

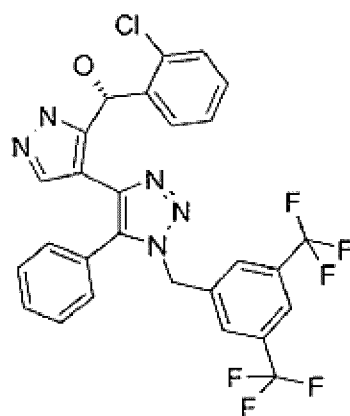


[0310] Combinar 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona (150 mg, 0,281 mmol), 12 mL de benzeno, nitroetano (32 mg, 31 µl, 0,421 mmol), diisocianato de fenila (135, mg, 0,842 mmol) e, depois, 6 gotas de trietilamina (~ 50 µl) e aquecer ao refluxo do benzeno. Após 19 h, resfriar à temperatura ambiente, diluir a mistura com 0,5 mL de água, agitar durante 10 min. e adicionar uma porção de MgSO₄. Despejar a misturar através de um

leito de Celite® de 1 cm e concentrar. Purificar por meio de cromatotron (gradiente de EtOAc/hexanos) dando o composto titular: Massa Exata 590,1: espectro de massa (IS): $m/z = 591,0$ (M+1), 559,0 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 8H), 7,06 (dd, 10,0, 3,0 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Exemplo 172

{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2H-pirazol-3-il]-2-cloro-fenil}-metanol



[0311] Dissolver {4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2H-pirazol-3-il]-(2-cloro-fenil)-metanona (80 mg, 0,140 mmol) em THF (4 mL) e MeOH (4 mL). Adicionar NaBH_4 (13,2 mg, 0,35 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionar mais NaBH_4 (7,52 mg, 0,17 mmol) e agitar durante 2,5 horas. Extinguir em 10 mL de NH_4Cl aquoso saturado e 20 mL de CH_2Cl_2 . Extrair com CH_2Cl_2 e EtOAc. Combinar orgânicos e secar sobre MgSO_4 e filtrar através de papel e concentrar. Purificar por meio de cromatotron (gradiente de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto titular. Massa Exata 577,1: espectro de massa (IS): $m/z = 578,0$ (M+1), 576,0 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,32-7,05 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,45 (abq, $J = 18,4, 15,23$ Hz, 2H).

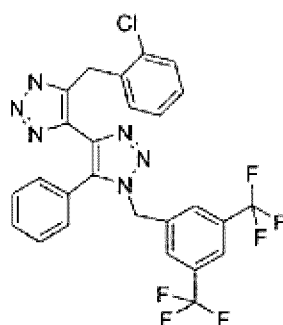
[0312] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 172, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar

os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
173	[1'-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5'-fenil-1H, 1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazolil]-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanol	Massa Exata 578,1: espectro de massa (IS) m/z = 579,0 (M+1), 577,0 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,72 (m, 3H), 7,54-7,38 (m, 5H), 7,35-7,15 (m, 5H), 6,47(s, 1H), 5,55 (s, 2H).
174	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5'-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanol	Massa Exata 592,1: espectro de massa (IS): m/z = 593,0 (M+1), 591,0 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 5H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,52 (abq, J = 8,1, 3,0 Hz, 2H)

Exemplo 175

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5'-(2-cloro-benzil)-5-fenil-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazol



[0313] Dissolver [1'-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5'-fenil-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazolil]-5-il]-(2-cloro-fenil)-metanol (38 mg, 0,066 mmol) e 1,5 mL CH_2Cl_2 . Adicionar cuidadosamente trietilsilano (23 mg, 31,4 μL , 0,197 mmol). Resfriar a 0°C e adicionar ácido trifluoroacético (452 mg, 305 μL , 3,96 mmol) e agitar. Após 15 horas despejar em 10 mL de (NaHCO_3 aquoso saturado) e 20 mL de CH_2Cl_2 . Extrair 3 vezes com

CH_2Cl_2 e 1 vez com EtOAc. Combinar os orgânicos, secar sobre MgSO_4 e filtrar e concentrar. Aplicar a mistura numa placa de cromatotron de 2 mm com CH_2Cl_2 e EtOAc e eluir com 100 mL de Hexanos, e, depois, com 200 mL, de cada um, de uma proporção de 10:90 de EtOAc/Hexanos, 20:80 de EtOAc/Hexanos, 30:70 de EtOAc/Hexanos, 50:50 de Hexanos/EtOAc para proporcionar o composto titular. Massa Exata 562,1: espectro de massa (IS): $m/z = 563,1$ (M+1), 561,1 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 7,16-6,97 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

[0314] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 175, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
176	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-(2-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	Massa Exata 561,1: espectro de massa (IS): $m/z = 562,1$ (M+1), 560,1 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,68 (m, 3H), 7,55-7,32 (m, 4H), 7,30-6,90 (m, 6H), 6,40 (s, 0,5H), 5,46 (s, 0,5H), 5,44 (s, 2H), 4,38 (s, 2H).
177	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-benzil)-3-metil-isoxazol-5-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	Massa Exata 576,1: espectro de massa (IS): $m/z = 577,0$ (M+1), 575,1 (M-1); RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

Exemplo geral N

[0315] Dissolver 5-clorotriazol (1 eq.) em amina (20-120 eq.) e agi-

tar a 80-110°C durante 2-20 horas. Diluir a solução com um solvente adequado, como EtOAc ou DMSO, e lavar com HCl 1N, água, e NaHCO₃ saturado, secar, filtrar, e concentrar a fase orgânica, depois purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea o que dá o composto titular.

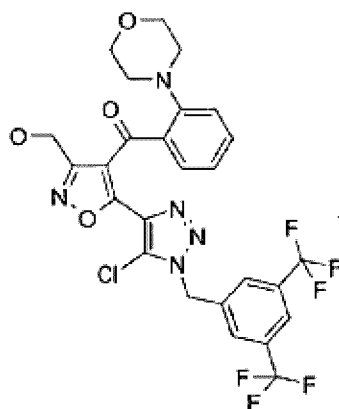
[0316] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral N, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
178	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 615,9 (M+1), MS (ES-) 613,9 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H, J = 2,0, 7,4), 7,18 (dt, 1H, J = 1,5, 7,4), 7,13 (dt, 1H, J = 2,0, 7,9), 6,95 (dd, 1H, J = 1,5, 7,9), 5,40 (s, 2H), 4,89 (d, 2H, J = 7,4), 3,83 (t, 1H, J = 7,6), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 4H).
179	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 574,1 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H J = 7,4, 1,8), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J = 7,8, 1,4), 5,39(s, 2H), 4,91 (d, 2H, J = 7,1), 3,90 (t, 1H, J = 7,1), 2,71 (s, 6H).
180	{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-(tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-	MS (IS) 632,1 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H)), 7,50 (dd, 1H J = 7,5, 1,9), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J =

	il)-(2-cloro-fenil)- Metanona	7,8, 1,4), 5,39 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85 (brs, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,68 (m, 4H).
181	[5-[1-(3,5-bis- trifluorometil-Benzil)-5- morfolin-4-il-1H- [1,2,3]triazol-4-il]-3-(2- hidróxi-etil)-isoxazol-4- il]-(2-cloro- fenil}metanona	MS (IS) 630,2 (M+1), MS (ES-) 628,2 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,36 (br s, 1H).
182	[5-[1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- dimetilamino-1H- [1,2,3]triazol-4-il]-3-(2- hidróxi-etil)-isoxazol-4- il]-(2-cloro-fenil)- metanona	MS (IS) 588,1 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H J = 7,8, 1,8), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H, J = 7,8, 1,4), 5,39,(s, 2H), 4,09 (m, 2H) 3,25 (t, 2H, J = 5,6), 2,70 (s, 6H), 2,36 (brs, 1H).

Exemplo 183

{5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-
hidroximetil-isoxazol-4-il)-(2-morfolin-4-il-fenil)-metanona



[0317] Dissolver {5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-

[1,2,3]triazol-4-il]3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona (0,10 g, 018 mmol) em morfolina (1,0 mL) e agitar a 80°C durante 20 horas. Diluir a solução com EtOAc (25 mL) e lavar com HCl 1N (20 mL), água (20 mL), e NaHCO₃ saturado (20 mL) depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea o que dá o composto titular: MS (IS) 615,9 (M+1), MS (ES-) 613,9 (M-1): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H, J = 1,4, 7,5), 6,93 (dt, 1H, J = 1,5, 7,4), 6,83 (dt, 1H, J = 1,0, 7,4), 6,40 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J = 7,3), 3,80 (t, 1H, J = 7,3), 3,44 (m, 4H), 2,64 (m, 4H).

Exemplo geral O

[0318] Dissolver 1 eq. da amida apropriada em 1,2-dicloroetano (0,05 - 0,21 M). Adicionar PCl₅ (1 eq-4 eq.) e agitar à temperatura ambiente. Após 30 min., adicionar a hidrazida desejada (3 equiv. a 8 equiv.) e agitar a 70°C de um dia para o outro. Despejar em NaHCO₃ aquoso e extrair com CH₂Cl₂. Lavar a camada orgânica com HCl 1N e, depois, com salmoura. Secar com Na₂SO₄ e concentrar. Purificar via cromatografia radial utilizando um gradiente de 1:1 a 1:5 de hexanos:EtOAc dando o composto titular.

[0319] Utilizando um método análogo ao do Exemplo geral O, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
184	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 577,2 (M+1) R _f = 0,14 (1:5 de hexanos:EtOAc)

185	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-(2-metil-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 557,3 (M+1) R_f = 0,06 (1:5 de hexanos:EtOAc)
186	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-(2-trifluorometil-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 611,3 (M+1) R_f = 0,19 (1:5 de hexanos:EtOAc)
187	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-bromo-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 621,2 (M+1) R_f = 0,14 (1:5 de hexanos:EtOAc)
188	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2,3-dicloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 611,3 (M+1) R_f = 0,10 (1:5 de hexanos:EtOAc)
189	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-4fluoro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 595,5 (M+1) R_f = 0,11 (1:5 de hexanos:EtOAc)
190	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-(5-metil-4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 529,3 (M+1) R_f = 0,13 (1:5 de hexanos:EtOAc)

191	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-4-metil-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 577,1 (M+1) R _f = 0,19 (1:5 de hexanos:EtOAc)
192	1-(3,5-bis-trifludrometil-benzil)-4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 597,0 (M+1) R _f = 0,16 (1:5 de hexanos:EtOAc)
193	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 563,0 (M+1) R _f = 0,16 (1:5 de hexanos:EtOAc)
194	1-(3,5-bis-tritluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-((R)-1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 557,1 (M+1) R _f = 0,13 (1:5 de hexanos:EtOAc)
195	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) ,581,1 (M+1) R _f = 0,18 (1:5 de hexanos:EtOAc)
196	etil éster do ácido [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-	MS (IS) 649,1 (M+1) R _f = 0,14 (1:1 de hexanos:EtOAc)

	11,2,4]triazol-3-il]-acético	
197	etil éster do ácido [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético	MS (IS) 633,9 (M+1) R _f = 0,07 (1:1 de hexanos:EtOAc)
198	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-{4-[(R)-1-(2-clorofenil)-etil]-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,17 em 1:5 de hexanos/EtOAc MS (IS) 591,1 (M+1)

Exemplo geral P

[0320] Combinar a amida de interesse (1 eq.), tolueno anidro, e PCl₅ (5 eq.) em um tubo selado e aquecer a 50-60°C durante 0,5-1,0 hora. Adicionar a hidrazida apropriada (3-6 eq.), TEA (0-6,0 eq.) e aquecer a 55-80°C de um dia para o outro. Diluir com 20 % de i-PrOH/CHCl₃, lavar com solução saturada de NaHCO₃, e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄, filtrar, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica dando os compostos titulares.

[0321] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral P, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
199	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-morfolina	MS(IS) 558 (M+1). RMN ¹ H (CDCl ₃): 2,41 (s, 3H); 3,06 (1,4H, J = 4,4 Hz); 3,73 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 5,55 (s, 2H); 5,69 (s, 2H); 6,60 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 7,06 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,80 (s, 2H); 7,87 (s, 1H) (não se usou TEA)
200	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridina	MS(IS) 578 (M+1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,35 (s, 3H); 5,58 (s, 2H); 5,66 (s, 2H); 6,56 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,08 (m, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 8,74 (m, 2H).(não se usou TEA)
201	3-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridina	MS(IS) 578 (M+1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,35 (s, 3H); 5,60 (s, 2H); 5,68 (s, 2H); 6,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,07 (t, 1H, J = 1,5 Hz); 7,22 (t, 1H, J = 1,5 Hz); 7,41 (m, 4H); 7,82 (m, 2H); 8,44 (s, 1H); 8,73 (s, 1H).

202	{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-dimetil-amina	MS(IS) 544 (M+1). TLC: $R_f = 0,31$ (5 % de MeOH/CHCl ₃)
203	1-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metil-piperazina	MS(IS) 599 (M+1). TLC (5 % de MeOH/CHCl ₃) $R_f = 0,07$
204	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-tiomorfolina	MS(IS) 602 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,41 (s, 3H); 2,65 (t, 4H, J = 4,9 Hz) 3,28 (t, 4H, J = 4,9 Hz); 5,51 (s, 2H); 5,68 (s, 2H); 6,59 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,07 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,78 (s, 2H); 7,87 (s, 1H).
205	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-((R)-1-(2-cloro-fenil)-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-pirid-4-il-1H-[1,2,3]triazol	MS(IS) 592 (M+1) TLC: $R_f = 0,27$ (5 % de MeOH/CHCl ₃)
206	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-((R)-1-(2-cloro-fenil)-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol	MS(IS) 600 (M+1) TLC. $R_f = 0,27$ (3 % de MeOH/CHCl ₃)
207	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-((R)-1-(2-cloro-fenil)-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-(4-	MS(IS) 613 (M+1) TLC: $R_f = 0,08$ (3 % de MeOH/CHCl ₃)

	metilpiperazin-1il)-1H-[1,2,3]triazol	
208	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-morfolina	MS(IS) 604 (M+1) TLC: R _f = 0,24 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
209	1-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-4-metil-piperazina	MS(IS) 617 (M+1) TLC: R _f = 0,09 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
210	{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-dimetil-amina	MS(IS) 562 (M+1) TLC: R _f = 0,33 (3 % de MeOH/CHCl ₃)
211	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-((R)-1-(2-cloro-fenil)-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-pirid-3-il-1H-[1,2,3]triazol	MS(IS) 592 (M+1) TLC: R _f = 0,27 (5 % de MeOH/CHCl ₃)
212	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-piridina	MS(IS) 596 (M+1) TLC: R _f = 0,15 (5 % de MeOH/CHCl ₃)
213	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-((R)-1-(2-cloro-fenil)-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol	MS(IS) 586 (M+1) TLC: R _f = 0,30 (3 % de MeOH/CHCl ₃)

214	4(3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-5-clorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-morfolina	MS(IS) 638 (M+1) TLC: $R_f = 0,36$ (3 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)
215	4-[5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3-(3,5-diclorobenzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina	MS (IS) 510,1 (M+1)
216	4-[5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3-(3,5-dicloro-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-morfolina	MS (IS) 518,1 (M+1) $R_f = 0,27$ (6,7 % de MeOH/CH ₂ Cl ₂)

Exemplo geral Q

[0322] Dissolver a tioamida apropriada em THF:i-PrOH (3:1 ou 4:1). Adicionar hidrazina (5 eq.) e agitar à temperatura ambiente até a tioamida consumir-se. Remover o solvente e redissolver em EtOAc. Resfriar a 0°C, adicionar TEA (5 eq.), depois adicionar lentamente o agente acilador apropriado (2,5 eq.), como AcBr, anidrido trifluoroacético, anidrido isobutírico. Adicionar mais agente acilador se necessário para impelir a reação até a conclusão. Despejar em funil de separação contendo água. Extrair com EtOAc. Lavar a camada orgânica com NaHCO₃ e salmoura. Remover o solvente e dissolver o material bruto em tolueno. Adicionar uma quantidade catalítica de TsOH (0,4 eq.) e aquecer a 115°C enquanto se monitora a reação por meio de MS para observar a conversão do intermediário ao produto. Uma vez completa, resfriar à temperatura ambiente, diluir com EtOAc, lavar com NaHCO₃ saturado, Secar a camada orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrar, e concentrar. Purificar via cromatografia radial utilizando um gradiente de 1:1 a 1:5 de hexanos:EtOAc dando o composto titular.

[0323] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral Q,

utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
217	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[5-metil-4-((S)-1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 557,2 (M+Na) ⁺ R _f = 0,11 (1:5 de hexanos:EtOAc)
218	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-(5-metil-4-p-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 543,1 (m+1) R _f = 0,08 (1:5 de hexanos:EtOAc)
219	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-benzil)-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 631,0 (M+1) R _f = 0,22 (3:1 de hexanos:EtOAc)
220	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-benzil)-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 605,4 (M+1) R _f = 0,41 (1:5 de hexanos:EtOAc)
221	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(2-cloro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 563,0 (M+1) R _f = 0,13 (1:5 de hexanos:EtOAc)
222	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-4B-	MS (IS) 597,0 (M+1) R _f = 0,16 (1:5 de hexanos:EtOAc)

	[1,2,4]triazol-3-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	
--	--	--

Exemplo geral R

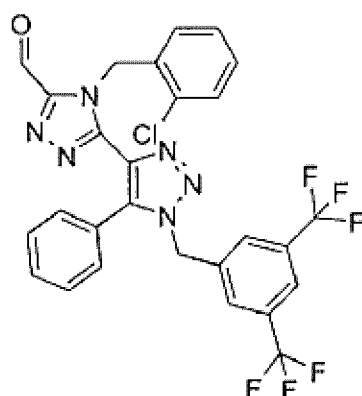
[0324] Dissolver o silil éter apropriado em THF e resfriar a 0°C. Adicionar TBAF (1 eq., solução 1,0 M em THF). Agitar de um dia para o outro enquanto se aquece lentamente à temperatura ambiente. Despejar em funil de separação contendo NaHCO₃ saturado e extrair com Et₂O. Purificar via cromatografia em gel de sílica utilizando proporção de 1:5 de hexanos:EtOAc o que dá o composto titular.

[0325] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo Geral R, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
223	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]metanol	MS (IS) 593,1 (M+1) R _f = 0,08 (1:5:hexanos:EtOAc)
224	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol	MS (IS) 561,2 (M+1) R _f = 0,22 (1:5:hexanos:EtOAc)

Exemplo 225

[0326] 5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-clorobenzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldeído



[0327] Dissolver [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]metanol em DMSO. Adicionar complexo de piridina trióxido de enxofre (4 eq.) e adicionar TEA (10 eq.). Agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Despejar em água e extrair com CH_2Cl_2 . Purificar via cromatografia em gel de sílica utilizando um gradiente de 4:1 a 1:1 de hexanos:EtOAc dando o composto titular. MS (IS) 589,0 (M-1). R_f = 0,43 (1:1 de hexanos:EtOAc)

Exemplo geral S

[0328] Resfriar uma mistura do aldeído apropriado em 1,2-dicloretoano a 0°C. Adicionar $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq.), depois adicionar a amina desejada (1,1 eq.) e agitar durante 60 h. enquanto se aquece à temperatura ambiente. Extinguir mediante a adição de NaOH 1N. Extrair com CH_2Cl_2 e passar através de uma coluna de secagem. Purificar, via cromatografia em gel de sílica o que dá o composto titular.

[0329] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral S, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
226	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-	MS (IS) 620,1 (M+1) R_f = 0,08 (1:5 de hexanos:EtOAc)

	[1,2,4]triazol-3-ilmetil]- dimetil-amina	
227	4-[5-[1-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-5- fenil-1H-[1,2,3]triazol-4- il]-4-(2-cloro-benzil)-4H- [1,2,4]triazol-3-ilmetil- morfolina	MS (IS) 662,1 (M+1) R _f = 0,08 (1:5 de hexanos:EtOAc)

Exemplo geral T

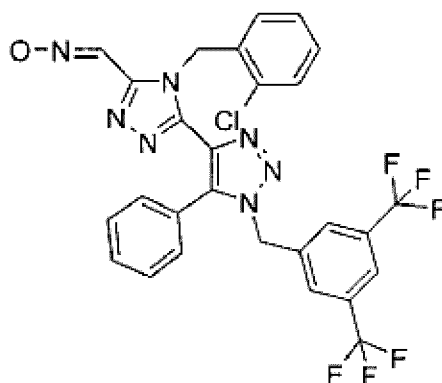
[0330] Adicionar a (1,2,4)triazol substituído por clorometila (1 eq.) e a amina apropriada (10-40 eq.) em um tubo selado purgado com N₂. Agitar à temperatura ambiente durante 2-24 h., depois concentrar. Dissolver o resíduo em 20 % de i-PrOH/CHCl₃, lavar com solução saturada de NaHCO₃, e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄, e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea o que dá o composto titular.

[0331] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral T, utilizando os materiais de partida apropriados é possível preparar e isolar os compostos a seguir.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
228	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-dimetil-amina	MS(IS) 647 (M+1) TLC: R _f = 0,28 (5 % de MeOH/CHCl ₃)
229	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-5-pirrolidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-morfolina	MS(IS) 673 (M+1) TLC: R _f = 0,56 (5 % de MeOH/CHCl ₃)

Exemplo 230

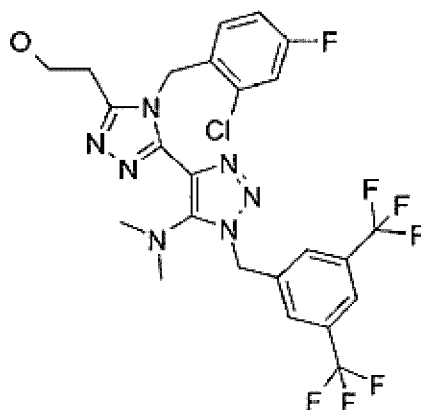
5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldeído oxima



[0332] Adicionar cloridreto de hidroxilamina (7 mg) a uma solução a 0°C de 5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldeído (50 mg) em 1,2-dicloroetano (1 mL). Agitar 60 horas enquanto de deixa a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente. Extinguir a reação com adição lenta de NaOH 1N (1 mL). Extrair com CH₂Cl₂ (2 x 2 mL) e secar. Purificação via cromatografia em gel de sílica utilizando proporção de 3:1 a 1:1 de gradiente de hexanos:EtOAc dá o composto desejado (13 mg, 35 %). MS (IS) 606,1 (M+1); R_f = 0,52 (1:1 de hexanos:EtOAc).

Exemplo 231

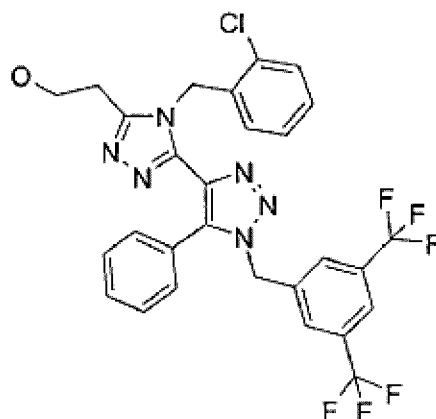
2-[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etanol



[0333] Dissolver etil éster do ácido [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-dimetilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético (338 mg) em THF (5 mL). Resfriar a 0°C, adicionar LiBH₄ 2 M (0,8 mL, solução 2M em THF) e agitar de um dia para o outro enquanto se aquece lentamente à temperatura ambiente. Despejar a reação em NH₄Cl aquoso (15 mL) e extrair com EtOAc (2 x 15 mL). Purificar via cromatografia radial utilizando um gradiente de 1:1 a 1:5 de hexanos:EtOAc o que dá o composto titular (137 mg, 44 %). MS (IS) 592,0 (M+1); R_f = 0,11 (1:5 de hexanos:EtOAc).

Exemplo 232

2-[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etanol

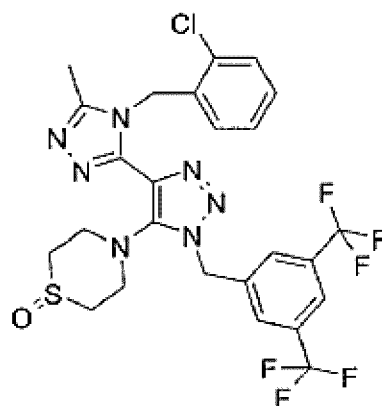


[0334] Dissolver etil éster do ácido [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético (400 mg) em THF (10 mL). Adicionar LAH (47 mg, solução em 10 mL de THF) a 0°C e aquecer à temperatura ambiente de um dia para o outro.

[0335] Extinguir mediante adição lenta de água (0,5 mL), NaOH 5N (0,5 mL) e, depois, mais água (3 mL). Filtrar a reação através Celite® para remover sais de alumínio e, depois, purificar via cromatografia radial utilizando um gradiente de 1:1 de hexanos:EtOAc a 100 % de EtOAc dando o composto titular (119 mg, 32 %). MS (IS) 592,0 (M+1). R_f = 0,11 (1:5 de hexanos:EtOAc).

Exemplo 233

1-óxido de 4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4-(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-tiomorfolina



[0336] Adicionar ácido m-cloro-perbenzóico (29 mg, 0,13 mmol) a uma solução de 4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[4(2-cloro-benzil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-tiomorfolina (69 mg, 0,11 mmol) em THF (1 mL) a -78°C . Após 30 minutos, extinguir com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1N a -78°C , aquecer à temperatura ambiente. Diluir com 20 % de i-PrOH/ CHCl_3 , lavar com HCl 1N, solução saturada de NaHCO_3 , e salmoura. Secar as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-4 % de MeOH/ CHCl_3 dando o composto titular: MS(ES) 618 (M+1). TLC: R_f = 0,18 (5 % de MeOH/ CHCl_3).

Exemplo geral U

[0337] Dissolver a amida apropriada (1 eq.) em CH_2Cl_2 (0,01-0,02 M). Adicionar PCl_5 (3 eq.). Agitar durante 35 minutos à temperatura ambiente, depois remover o solvente e redissolver o resíduo resultante em DMF. CUIDADO: É importante assegurar-se que todo o CH_2Cl_2 foi removido neste ponto porque é perigoso misturar CH_2Cl_2 e NaN_3 . Adicionar esta solução via seringa a uma solução a 0°C de NaN_3 (6 eq.) em DMF (concentração total = 0,01 M). Após o término da adição, aquecer a solução à temperatura ambiente e agitar de um dia para o

outro. Extinguir a reação com água e extrair com éter (2 X 15 mL). Purificar via cromatografia (2:1 de hexanos : EtOAc.) dando o composto titular.

[0338] Utilizando um método análogo ao do Exemplo geral U, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
234	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-fenil-1H-tetrazol	MS (IS) 516,1 (M+1) R_f = 0,16, (3:1 de hexanos:EtOAc)
235	1-Benzil-5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-tetrazol	MS (IS) 530,1 (M+1) R_f = 0,21 (3:1 de hexanos:EtOAc)
236	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-benzil)-1H-tetrazol	MS (IS) 564,2 (M+1) RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H); 7,49-7,05 (m, 12H); 6,02 (s, 2H), 5,51 (s, 2H).

Exemplo geral V

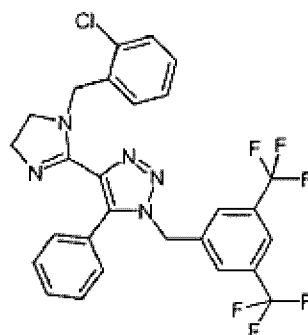
[0339] Dissolver a amino-amida apropriada (1 eq.) em CHCl_3 quente. Adicionar PCl_5 (3 eq.) e aquecer de um dia para o outro a 110°C em um tubo selado. Resfriar à temperatura ambiente e lavar com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura. Secar (Na_2SO_4), filtrar, e concentrar à secura. Purificar por meio de HPLC de fase reversa.

[0340] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo geral V, utilizando os materiais de partida apropriados, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
237	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[1-(2-cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-piridina	MS(IS) 565,1 (M+1) TLC R _f = 0,14 (10 % de MeOH/CHCl ₃)
238	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-[1-(2-cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-morfolina	MS(IS) 573,0 (M+1) HPLC traço (100 %)
239	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-{1-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il}-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-morfolina	MS(IS) 587,2 (M+1) HPLC traço (87 %)
240	4-{3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-{1-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il}-3H-[1,2,3]triazol-4-il}-piridina	MS(IS) 579,1 (M+1) HPLC traço (97 %)

Exemplo 241

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[1-(2-cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol

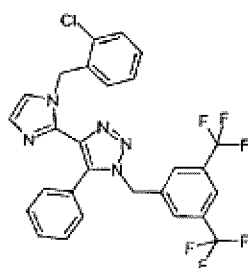


[0342] A uma solução de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol (50 mg, 0,11 mmol) em DMF (1 mL) com K₂CO₃ (32 mg, 0,23 mmol) e uma quantidade catalítica de NaI adicionar 1-cloro-2-clorometilbenzeno (13 µl, 0,10 mmol, Al-

drich). Aquecer a reação em um tubo selado a 50°C durante 18 horas. Resfriar à temperatura ambiente, adicionar H₂O (2 mL) e extrair com xilenos (2 mL x 3). Secar a camada orgânica sobre MgSO₄ e concentrar. Purificar por meio de cromatografia utilizando um gradiente de 50:1 a 20:1 de CHCl₃/MeOH dando o composto titular: MS (IS) 564,2 (M+1)

Exemplo 242

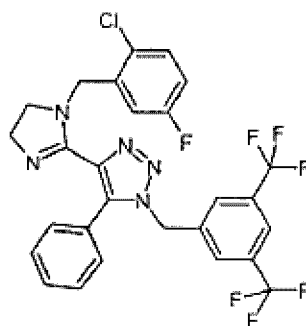
1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[1-(2-cloro-benzil)-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol



[0343] A uma solução de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[1-(2-cloro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol (300 mg, 0,53 mmol) em xilenos (2,66 mL) adicionar 10 % Pd/C (300 mg). Aquecer a 137°C. Após 72 horas, resfriar a reação, filtrar, e concentrar. Purificar por meio de cromatografia utilizando um gradiente de 50:1 a 10:1 de CHCl₃/MeOH dando o composto titular: MS (IS) 562,0 (M+1).

Exemplo 243

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4[1-(2-cloro-5-fluoro-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol



[0344] Adicionar a uma solução a 0°C de Me₃Al (0,85 mL, 2M em

tolueno) em tolueno (1,25 mL) a 0°C sob N₂, N1-(2-cloro-4-fluorobenzil)-etano-1,2-diamina (137 mg, 0,68 mmol) e agitar durante vários minutos enquanto se aquece à temperatura ambiente. Adicionar metil éster do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (150 mg, 0,34 mmol) dissolvido em tolueno (1,3 mL) a esta solução. Aquecer a reação em refluxo durante 3,5 horas. Resfriar à temperatura ambiente e extinguir com MeOH (1 mL) e H₂O (1 mL), depois extrair com CH₂Cl₂ (4 mL x 2). Secar e concentrar. Purificar por meio de cromatografia utilizando um gradiente de 50:1 a 20:1 de CHCl₃/MeOH dando composto titular: R_f = 0,11 (20:1 de CHCl₃/MeOH). MS (IS) 582,1 (M+1).

[0345] Utilizando um método semelhante ao do Exemplo 243, utilizando a etilenodiamina apropriada, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
244	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[1-(2,3-diclorobenzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,11 20:1 de CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 598,2 (M+1)
245	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-4-[1-(2-trifluorometil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,12 20:1 de CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 598,3 (M+1)
246	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[1-(2-metil-benzil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	52 % de rendimento R _f = 0,12 20:1 de CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 544,3 (M+1)

247	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-4-[1-(2-cloro-benzil)-4,4-dimetil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,10 20:1 de CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 592,1 (M+1)
248	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-4-(1-p-tolil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,07 20:1 de CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 530,1 (M+1)
249	R-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-4-[1-(1-fenil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,59 100 % de MeOH MS (IS) 544,4 (M+1)
250	S-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-4-[1-(1-fenil-etil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,57 100 % de MeOH MS (IS) 544,4 (M+1)
251	1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-4-(1-fenil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 516,2 (M+1)
252	2-[1-(3,5,bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-benzil)-1,4,5,6-tetraidro-pirimidina	MS (IS) 578,4 (M+1).

Exemplo geral W

[0346] Adicionar a tioamida ou tiouréia apropriada (1-2 eq.) a uma

solução de 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-bromo-3-(2-cloro-fenil)-propano-1,3-diona (178 mg, 0,28 mmol) em etanol anidro (2 mL) ou acetona. Adicionar peneiras moleculares de 4 Å e agitar a solução à temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrar a solução através de um leito de Celite® e concentrar o filtrado em vácuo. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica o que dá o composto titular.

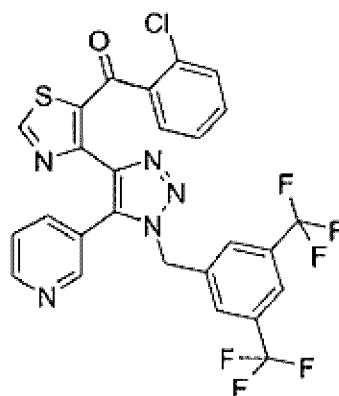
[0347] Utilizando um método análogo ao do Exemplo geral W, é possível preparar e isolar os compostos titulares.

Prep. nº	Produto	Dados físicos
253	{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-metil-tiazol-5-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 608,1 (M+1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,66 (dd, 1H, J = 2,0, 4,8), 8,44 (d, 1H, J = 1,5), 7,80 (s, 1H), 7,52 (dt, 1H, J = 2,0,7,8), 7,44 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).
254	{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-ciclopropil-tiazol-5-il)-(2-cloro-fenil)-metanona	MS (IS) 634,0 (M+1). RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,68 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,21(m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).
255	{2-amino-4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-tiazol-5-il)-(2-cloro-fenil)-	MS (IS) 609,0 (M+1), MS (ES-) 607,1 (M-1). RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,62 (dd, 1H, J = 1,2, 5,3), 8,50 (d, 1H, J = 2,4),

	metanona	8,20 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dt, 1H, J = 2,0, 8,0), 7,61 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 5,0, 7,8), 7,17, (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,74 (s, 2H).
--	----------	--

Exemplo 256

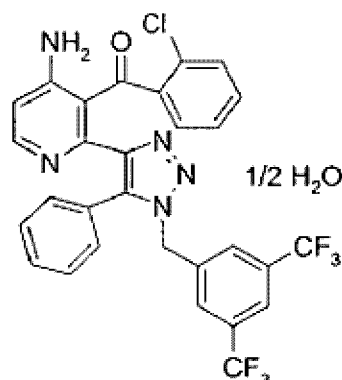
{4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-
tiazol-5-il)-(2-cloro-fenil)-metanona



[0348] Adicionar nitrito de isoamila (29 μ l, 0,21 mmol) a uma solução de {2-amino-4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-tiazol-5-il)-(2-cloro-fenil)-metanona (63 mg, 0,103 mmol) em THF (1,5 mL). Agitar a solução à temperatura ambiente durante 30 min., depois aquecer ao refluxo durante mais 30 min. Resfriar a solução à temperatura ambiente e diluir com EtOAc (30 mL). Lavar a solução orgânica com NaHCO₃ saturado (15 mL) e salmoura (15 mL) depois secar, filtrar, e concentrar. Purificar o material bruto por meio de cromatografia por vaporização instantânea, depois triturar com éter (2 X 0,3 mL) e secar, o que dá o composto titular: MS (IS) 594,1 (M+1). MS (ES-) 592,0 (M-1): RMN ¹H (400 MHz. CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,0), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,77 (s, 2H).

Exemplo 257

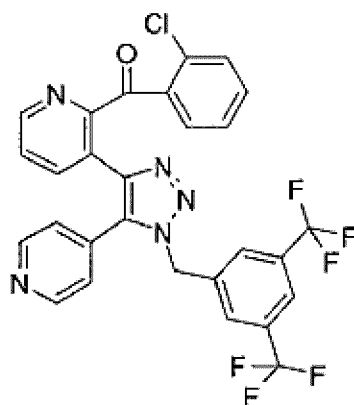
hemidrato de {4-amino-2-[1-(3,5-bistrifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona



[0349] Dissolver {4-amino-2-[1-(3,5-bistrifluorometilbenzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (582 g, 0,97 mol) em acetato de etila (1880 mL), heptano (1990 mL) e água (90 mL) a 70°C. Resfriar à temperatura ambiente e agitar durante 18,5 horas. Adicionar heptano (3980 mL) por gotejamento ao longo de 4 horas. Filtrar e secar em uma estufa a vácuo a 40°C durante aproximadamente 15 horas o que dá o composto titular. $K_f = 1,52 \%$.

Exemplo 258

{3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-2-il}-(2-cloro-fenil)-metanona



[0350] Adicionar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42 mg, 0,04 mmol) a uma solução degaseificada de 2-(2-cloro-benzoil)-piridin-3-ilo éster do ácido trifluoro-metanosulfônico (149 mg, 0,41 mmol) e 4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-tributilestanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina (296 mg, 0,45 mmol) em tolueno (2 mL). Sellar a mistura sob N_2 e aquecer a

120°C durante 2 horas. Adicionar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (94 mg, 0,08 mmol), selar e aquecer a 120°C durante mais 48 horas. Concentrar, dissolver em ACN, lavar com hexanos (x 3), secar sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre gel de sílica eluindo-se com 0-10 % de ACN/ Et_2O dando o composto titular (26 mg, 11 %) como um sólido de cor bronze. MS (IS) 588(M+1). TLC: $R_f = 0,33$ (10 % ACN/ Et_2O).

[0351] Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em forma de uma composição farmacêutica, ou seja, combinados com veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, sendo que a proporção e a natureza dos mesmos são determinadas pela solubilidade e pelas propriedades químicas do composto selecionado, da via de administração selecionada, e da prática farmacêutica. Os compostos da presente invenção, embora efetivos por si só, podem ser formulados e administrados em forma de sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para fins de estabilidade, conveniência de cristalização, maior solubilidade, e análogos.

[0352] Assim, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto da Fórmula I e um diluente farmaceuticamente aceitável.

[0353] Os compostos de Fórmula I podem ser administrados através de diversas vias. Efetuando-se o tratamento de um paciente acometido dom distúrbios aqui descritos, é possível administrar um composto de Fórmula I em qualquer forma ou modo que torna o composto biodisponível em uma quantidade efetiva, incluindo vias orais e parenterais. Por exemplo, compostos de Fórmula I podem ser administrados oralmente, por inalação, subcutaneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdermicamente, intranasalmente, por via retal, ocularmente, topicamente, por via sublingual, bucalmente, e análogos. A administração oral é geralmente preferida para tratamento dos distúr-

bios neurológicos e psiquiátricos aqui descritos.

[0354] Alguém com prática na técnica da preparação de formulações pode selecionar com facilidade a forma e o modo de administração apropriados, dependendo das características particulares do composto selecionado, do distúrbio ou da condição a ser tratada, do estágio do distúrbio ou condição, e de outras circunstâncias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

[0355] As composições farmacêuticas são preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. O veículo ou excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido que pode servir como um veículo ou meio para o ingrediente ativo. Veículos ou excipientes vantajosos são bem conhecidos na técnica. A composição farmacêutica pode ser adaptada para uso oral, por inalação, parenteral, ou tópico, e pode ser administrada ao paciente na forma de tabletes, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, suspensões, ou análogos.

[0356] Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou cápsulas ou comprimidos em tabletes. Visando a administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de tabletes, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar, e análogos. Estas preparações deveriam conter pelo menos 4 % do composto da presente invenção, o ingrediente ativo, mas podem ser variadas dependendo da forma particular, e podem consistir vantajosamente entre de 4 % a cerca de 70 % do peso da unidade. A quantidade do composto presente nas composições é tal a se obter um dosagem apropriada. Composições e preparações de acordo com a presente invenção podem ser determinadas por uma pessoa versada na técnica.

[0357] Os tabletes, pílulas, cápsulas, pastilhas, e análogos também podem conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: ligandos, como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; excipientes, como amido ou lactose; agentes desintegrantes, como ácido algínico, Primogel, amido de milho e análogos; lubrificantes, como estearato de magnésio ou Sterotex; deslizantes, como dióxido de silício coloidal; e agentes edulcorantes, como sacarose ou sacarina, ou um agente aromatizante, como menta, salicilato de metila ou aroma de laranja, podem ser adicionados. Quando a unidade de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, adicionalmente a materiais do tipo acima, um veículo líquido, como polietileno glicol ou um óleo graxo. Outras formas de unidade de dosagem podem conter diversos outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos. Assim, tabletes ou pílulas pode ser revestidos com açúcar, *shellac*, ou outros agentes de recobrimento. Um xarope pode conter, adicionalmente aos presentes compostos, sacarose como um agente edulcorante e determinados conservantes, corantes e colorantes e aromas. Materiais usados na preparação destas diversas composições deveriam ser farmacêuticamente puros e não-tóxicos nas quantidades usadas.

[0358] Visando a administração terapêutica parenteral, os compostos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações contêm tipicamente pelo menos 0,001 % de um composto da invenção, mas podem variar entre 0,001 e cerca de 90 % do peso da mesma. A quantidade do composto de Fórmula I presente em referidas composições é tal a se obter uma dosagem adequada. As soluções ou suspensões também podem incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes estéreis, como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, co-

mo álcool de benzila ou metila parabeno; antioxidantes, como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, como ácido etileno diaminotetraacético; tampão, como acetatos, citratos ou fosfatos; e agentes para o ajuste da tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parenteral pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas confeccionados em vidro ou plástico. Composições e preparações preferidas podem ser determinadas por alguém com prática na técnica.

[0359] Os compostos da presente invenção também podem ser administrados topicamente e, quando tal ocorre, o veículo pode compreender vantajosamente uma solução, ungüentos, ou base de gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina; polietileno glicóis, cera de abelhas, óleo mineral, diluentes, como água e álcool, e emulsificantes, e estabilizadores. Formulações tópicas podem conter uma concentração de um composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em de cerca de 0,1 a cerca de 10 % peso/vol (peso por unidade de volume).

[0360] Os compostos de Fórmula I são antagonistas dos receptores NK-1. Além disso, os compostos de Fórmula I antagonizam seletivamente receptores NK-1 relativamente a outro receptor de taquicininas. A atividade antagonista dos antagonistas do receptor NK-1 pode ser determinada com os métodos abaixo.

Ensaio de ligação do receptor NK-1

[0361] A linhagem de células IM-9 é uma linhagem de células humana bem caracterizada e facilmente obténível. Ver, p. ex., *Annals of the New York Academy of Science*, 190: 221-234 (1972); *Nature* (London), 251:443-444 (1974); *Proceedings of the National Academy of Sciences* (USA), 71:84-88 (1974). Estas células são cultivadas rotineiramente em RPMI 1640 suplementado com 50 µg/mL de sulfato de gentamicina e 10 % de soro fetal de bezerro.

[0362] As células IM-9 são homogeneizadas a partir de pellets de células para membranas brutas. As membranas são isoladas homogeneizando-se amostras de tecido em 30 mL peso/vol com 50 mM de tampão Tris (pH 7,4). Após uma centrifugação inicial a 900 x g, o sobrenadante é transferido para um tubo de centrifuga limpo e as membranas isoladas por meio de centrifugação a 38.000 x g.

[0363] Aproximadamente 25 µg das membranas são incubadas com 0,2 nM de [¹²⁵I]-substância P (NEN, Boston, MA) em um ensaio de ligação ao receptor. O tampão de ensaio contém 50 mM de Tris, 3 mM de MnCl₂, 0,02 % de albumina de soro bovino, 40 µg/mL de bacitracina, 2 µg/mL de quimostatina, 4 µg/mL de leupeptina e 40 µg/mL de *tiorphan* (pH 7,4). Estudos de ligação são conduzidos em um volume final de 200 µL contendo várias concentrações dos compostos de teste. A ligação não-específica é determinada incubando-se alguns tubos na presença de 1 µM de substância P (Peninsula, Belmont, CA).

[0364] A ligação é terminada 1 hora mais tarde por meio de filtração rápida utilizando-se um coletor de células TOMTEC de 96 poços (TOMTEC, Orange, CT) por meio de filtros GF/A que foram pré-encharcados com 0,3 % de polietilenoimina (Sigma, St Louis) durante 1 hora. Os filtros foram lavados com 5 mL de tampão Tris 50 mM gelado (pH 7,4) e colocados em uma estufa de secagem a 60°C. Os filtros secos são tratados com lâminas de cintilador *melt-on* MeltiLex A (Wallac, Gaithersburg, MD), e a radioatividade retida nos filtros é contada utilizando-se o contador de cintilação Wallac 1205 Betaplate. Os resultados são analisados utilizando-se um gráfico Log-Logit de um programa de trabalho como o ExcelTM da Microsoft e são convertidos a valores K_i com a equação de Cheng-Prusoff. Concentrações de proteína são medidas utilizando-se o reagente de ensaio de proteína Coomassie® (Pierce, Rockford, IL), com BSA como padrões (Bradford, 1976).

[0365] Estudos de ligação são conduzidos para avaliar a capacidade dos compostos da presente invenção de inibir ativação do receptor NK-1. Referidos estudos proporcionam dados *in vitro* referentes à eficácia dos compostos da presente invenção. Demonstrou-se que compostos aqui descritos como EXEMPLOS apresentam afinidades de ligação (valores K_i) de ≤ 100 nM.

[0366] Os resultados dos estudos de ligação do receptor NK-1 demonstram a capacidade dos compostos da presente invenção em atuar como antagonistas dos receptores NK-1. Reconhece-se que os compostos da presente invenção poderiam inibir os efeitos da ativação do receptor NK-1. Assim, espera-se que os compostos da presente invenção possam ser úteis no tratamento de vários distúrbios associados com o excesso de taquicinas, cujo tratamento é descrito aqui, e de outros distúrbios que podem ser tratados por referidos antagonistas, como o poderão considerar aqueles versados na técnica.

[0367] Em uma concretização, a presente invenção proporciona métodos de tratar distúrbios selecionados do grupo que consiste de ansiedade, depressão, psicose, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, distúrbios neurodegenerativos (incluindo demência senil do tipo Alzheimer, doença de Alzheimer, demência associada com AIDS, e síndrome de Down), doenças desmielinizantes (incluindo esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica), distúrbios neuropatológicos (incluindo neuropatia periférica, neuropatia diabética e induzida por quimioterapia, e neuralgias pós-herpéticas e outras neuralgias), doenças agudas e crônicas obstrutivas das vias aéreas (incluindo síndrome do sofrimento respiratório no adulto, broncopneumonia, broncoespasmo, bronquite crônica, *drivercough*, e asma), doenças inflamatórias (incluindo doença intestinal inflamatória, psoríase, fibrose, osteoartrite, e artrite reumatóide), distúrbios do sistema musculoesquelético (como osteoporose), alergias (incluindo eczema e rinite), distúrbios de

hipersensibilidade (como urticária por hera venenosa), doenças oftálmicas (como conjuntivite, conjuntivite vernal, e análogos), doenças cutâneas (incluindo dermatite de contato), dermatite atópica, urticária, outras dermatites eczematóides, distúrbios de dependência (incluindo alcoolismo), distúrbios somáticos relacionados com estresse, distrofia simpática reflexa (como síndrome do ombro/mão), distúrbios distímicos, reações imunológicas adversas (como rejeição de tecidos transplantados), distúrbios relacionados com amplificação ou supressão imunológica (como lúpus eritematoso sistêmico), distúrbios gastrointestinais, doenças associadas com o controle neuronal de vísceras (como colite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável); distúrbios da função da bexiga (como incontinência e hiperreflexia do detrusor da bexiga), aterosclerose, fibrose e doenças do colágeno (como escleroderma e fasciolíase eosinofílica), sintomas irritativos de hipertrofia prostática benigna, distúrbios associados com pressão sanguínea (como hipertensão), distúrbios do fluxo sanguíneo causado por vasodilatação ou doenças vasoespásticas (como angina, enxaqueca, e doença de Renaud), êmese (incluindo náusea induzida por quimioterapia e êmese aguda ou retardada), e dor ou nocicepção (incluindo aquela atribuível a, ou associada com, qualquer uma das condições precedentes), compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo. Ou seja, a presente invenção proporciona métodos de tratar distúrbios associados com um excesso de taquicininas, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[0368] A presente invenção considera os diversos distúrbios descritos tratados aqui e outros que podem ser tratados por referidos antagonistas, conforme considerado por aqueles versados na técnica.

[0369] Os distúrbios associados com um excesso de taquicininas são tratados mediante a administração de uma quantidade efetiva de um composto ou composição farmacêutica de Fórmula I. O médico responsável poderá determinar com facilidade uma quantidade efetiva, da mesma forma que alguém com prática na técnica o poderá utilizando técnicas convencionais e observando resultados obtidos em circunstâncias análogas. Na determinação de uma quantidade efetiva, a dose de um composto de Fórmula I, uma quantidade de fatores são considerados pelo médico responsável, incluindo, embora sem limitação aos listados a seguir: o composto de Fórmula I a ser administrado; a espécie do mamífero, seu tamanho, idade, e estado geral de saúde; o distúrbio específico envolvido; o grau de envolvimento ou a gravidade do distúrbio; a resposta do paciente individual; o modo de administração; as características de bio-disponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem selecionado; o uso de outra medicação contaminante; e outras circunstâncias relevantes.

[0370] Espera-se que uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I varie de cerca de 0,001 miligrama por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia) até cerca de 100 mg/kg/dia. Quantidades preferidas podem ser determinadas facilmente por alguém versado na técnica.

[0371] Dos distúrbios associados com um excesso de taquicininas que são tratados de acordo com a presente invenção, o tratamento de depressão e de ansiedade são particularmente preferidos.

[0372] Assim, em uma concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar um distúrbio depressivo, incluindo distúrbio depressivo importante, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[0373] De acordo com a quarta edição do Diagnostic and Statisti-

cal Manual of Mental Disorders (DSM-IVTM)-(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), distúrbios depressivos principais são caracterizados por um ou mais episódios depressivos maiores. Assim, a pessoa versada na técnica reconhecerá que a presente invenção é útil para o tratamento de um único episódio e de episódios recorrentes de um distúrbio depressivo importante.

[0374] Em outra concretização preferida, a presente invenção proporciona um método para tratar ansiedade, incluindo distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, e distúrbio obsessivo-compulsivo, compreendendo: administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[0375] Atualmente, a quarta edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVTM) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona uma ferramenta diagnóstica para ansiedade e distúrbios relacionados. Estes distúrbios incluem: distúrbio do pânico com ou sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio do pânico, fobia específica, fobia social ou distúrbio de ansiedade social, distúrbios obsessivos-compulsivos, distúrbio pós-traumático, distúrbio do estresse, distúrbio do estresse agudo, distúrbio da ansiedade generalizada, ansiedade, distúrbio devido a uma condição médica geral, distúrbio da ansiedade induzida por substância, e distúrbio da ansiedade não especificado de outra forma. Como usado aqui, o termo "ansiedade" inclui tratamento daqueles distúrbios de ansiedade e de distúrbios relacionados, como descrito em DSM-IV. A pessoa versada na técnica perceberá que há nomenclaturas alternativas, nosologias, e sistemas de classificação para distúrbios neurológicos e psiquiátricos, particularmente ansiedade, e que estes sistemas evoluem com o progresso científico médico. Assim, o termo "ansiedade" deve incluir distúrbios análogos que são descritos em outras fontes

diagnósticas.

[0376] Vários modelos pré-clínicos com animais de laboratório foram descritos para uma quantidade dos distúrbios associados com um excesso de taquicininas. É possível utilizar um ensaio *in vivo* do tipo referido, descrito abaixo, para se determinar se antagonistas do receptor NK-1 são penetrantes do SNC (Sistema Nervoso Central).

Reação de Bater Pata Traseira do Gêrbil

[0377] O ensaio de bater a pata traseira do gerbil é bem conhecido na técnica. Por exemplo, ver Rupniak *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1997) 326: 201-209.

[0378] Gerbils machos (Mongolese), pesando entre 20-40 g (Harlan Labs, Indianapolis, Indiana) são usados para os experimentos. Animais são deixados aclimatarem antes de qualquer teste.

[0379] Um agonista do receptor NK-1, como GR⁷3632 (δ -aminovalerila [Pro⁹, N-Me-Leu¹⁰]-substância P(7-11))-(Peninsula Labs), é dissolvido em solução salina acidificada (1 mL de ácido acético em 1 litro de solução salina a 0,09 %) para preparar uma solução a 1 mg/mL (corrigida relativamente ao teor de peptídeo). A solução estoque é ainda mais diluída a 10 μ g/mL em solução salina (0,9 % da solução salina normal), aliqüotadas e mantidas congeladas até o uso. A solução estoque é ainda mais diluída a 3 pmol/5 μ L em solução salina para injeções i.c.v.

[0380] Compostos testes são formulados em veículo apropriado até uma concentração de 1 mL/100 g de peso corporal. Compostos são dosados por meio de gavagem oral (p. o.) ou subcutaneamente (s.c.) ou intraperitonealmente (i.p.) em tempos predeterminados antes do desafio intracerebroventricular (i.c.v.) do agonista. Para administração i.c.v., composto teste é co-injetado com o agonista.

[0381] Injeção i.c.v. sem as mãos é feita por meio de inserção vertical direta de uma agulha nº 27 acoplada a uma seringa Hamilton de

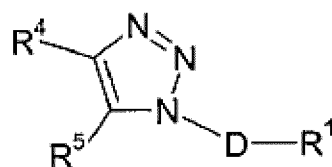
50 μ L, até uma profundidade de 4,5 mm abaixo do bregma. Pode ser necessária anestesia leve com isoflurano antes da injeção, porém isto não é usado rotineiramente.

[0382] Após injeção i.c.v. do agonista, animais são colocados numa caixa de observação de *plexiglas*, e os eventos de bater a pata traseira são contados durante 5 minutos. A coleta de dados é computadorizada.

[0383] Dados são analisados por meio de ANOVA, seguido do teste de Dunnett utilizando o programa estatístico JMP (plataforma IBM). Dados são expressos como quantidade de eventos/5 minutos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



(I)

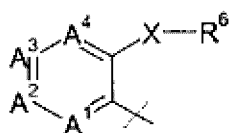
na qual

D é um alcano-diila $\text{C}_1\text{-C}_3$;

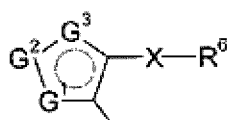
R^1 é fenila,

que é opcionalmente substituído por de um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciano, difluorometila, trifluorometila, e trifluorometóxi;

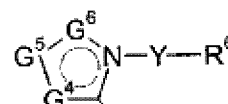
R^4 é um radical selecionado do grupo que consiste em:



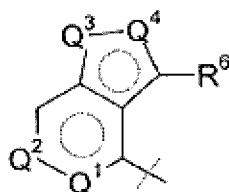
(IA)



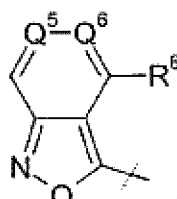
(IB)



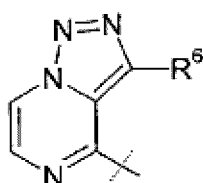
(IC)



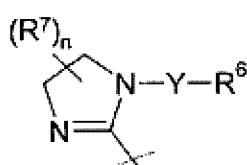
(ID)



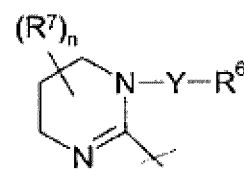
(IE)



(IF)



(IG)



(IH)

nos quais

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$, juntamente com os átomos a que estão ligados, formam um anel aromático carbocíclico ou heterocíclico em que cada um de A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 é independentemente $-CR^8-$ ou nitrogênio, sendo que pelo menos um de A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 precisa ser $-CR^8-$;

$-G^1-G^2-G^3-$, juntamente com os átomos a que estão ligados, formam um anel aromático heterocíclico em que cada um de G^1 , G^2 , e G^3 é independentemente $-CR^8-$, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, sendo que apenas um de G^1 , G^2 , e G^3 pode ser oxigênio ou enxofre;

$-G^4-G^5-G^6-$, juntamente com os átomos a que estão ligados, formam um anel aromático heterocíclico em que cada um de G^4 , G^5 , e G^6 é independentemente $-CR^8-$, ou nitrogênio;

cada R^8 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halo, alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_4 substituído, cicloalquila C_3-C_6 , $-NR^{12}R^{13}$, trifluorometila, e trifluorometóxi;

R^{12} e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_4 , ou $-C(O)-CH_3$, ou R^{12} e R^{13} juntamente com o nitrogênio a que estão ligados, formam um anel com de 4-7 membros;

Q^1 , Q^2 , Q^5 , e Q^6 são, cada um, independentemente $-CH-$, ou nitrogênio;

Q^3 e Q^4 são, cada um, independentemente oxigênio ou nitrogênio, sendo que pelo menos um de Q^3 e Q^4 precisa ser nitrogênio;

R^6 é alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , fenila, ou piridila,

sendo que referido fenila ou piridila é opcionalmente substituído por um a três substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, ciano, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , trifluorometila, trifluorometóxi, morfolino, e $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_4 , ou R^{14} e R^{15} , juntamente com o nitrogênio a que estão ligados, formam um anel com de 4-7 membros;

X é uma ligação, alcano-diila C_1-C_3 , $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-O-$,

$-\text{S}(\text{O})_p-$, ou $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^9-$;

p é 0, 1, ou 2;

R^9 é hidrogênio, alquila C_1-C_4 , ou benzila;

Y é uma ligação, alcano-diila C_1-C_3 , ou $-\text{C}(\text{O})-$;

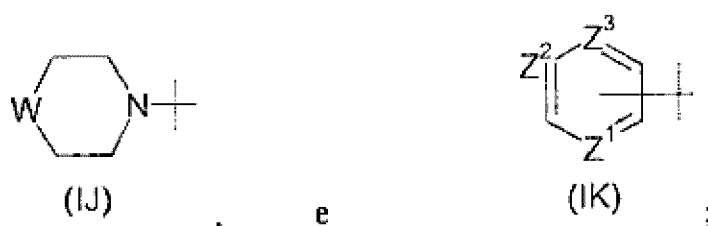
n é 0, 1, ou 2;

cada R^7 é independentemente alquila C_1-C_4 ;

R^5 é hidrogênio, halo, trifluorometila, alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , furila, tienila, pirrolila, imidazolila, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, piridilóxi, fenila, fenóxi, feniltio, anilino,

sendo que referido grupo fenila, fenóxi, feniltio, ou anilino pode ser opcionalmente substituído no anel fenila por um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , e $-\text{S}(\text{O})_q(\text{alquila } \text{C}_1-\text{C}_4)$,

ou um radical selecionado do grupo que consiste de



nos quais

W é uma ligação, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$, ou $-\text{S}(\text{O})_q-$;

q é 0, 1, ou 2;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_4 , acetila, fenila, benzila, e $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

Z^1 , Z^2 , e Z^3 são, cada um, independentemente $-\text{CH}-$ ou nitrogênio;

R^{16} e R^{17} são, cada um, independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_4 , desde que ambos R^{16} e R^{17} não possam ser hidrogênio; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

com a condição de que 5-(1-benzil-1,2,3-triazol-4-il)-1-feniltetrazol ou 1-fenilmetil-4-(2,4,6-trimetilfenil)-5-aminotriazol esteja

excluído.

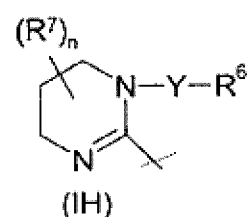
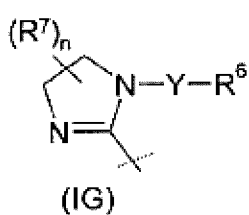
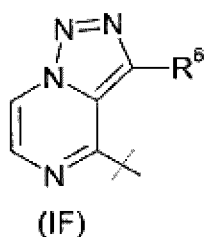
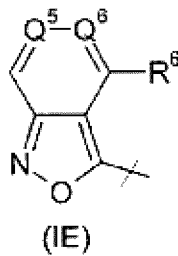
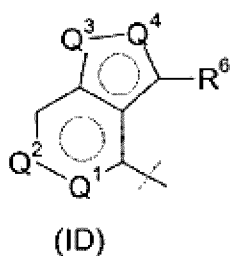
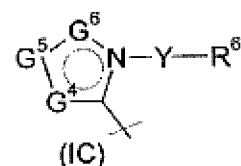
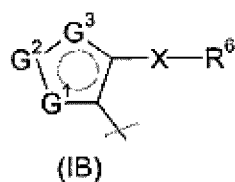
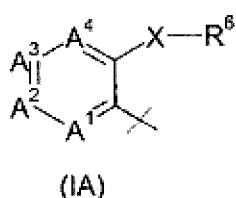
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

D é metileno;

R¹ é fenila,

que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, alquila C₁-C₄, trifluorometila, e trifluorometóxi;

R⁴ é um radical selecionado do grupo que consiste em:



nos quais

-A¹-A²-A³-A⁴- é selecionado do grupo que consiste de -N-CR⁸-CR⁸-CR⁸-, -CR⁸-CR⁸-CR⁸-CR⁸-, -CR⁸-N-CR⁸-CR⁸-, -N-N-CR⁸-CR⁸-, -CR⁸-N-CR⁸-N-, -N-CR⁸-CR⁸-N-, e -CR⁸-CR⁸-CR⁸-N-,

-G¹-G²-G³- é selecionado do grupo que consiste de -N-O-CR⁸-, -O-N-CR⁸-, -CR⁸-N-O-, -N-N-NH-, -NH-N-N-, -CR⁸-N-NH-, -N-CR⁸-NH-, e -N-CR⁸-S-;

$-G^4-G^5-G^6-$ é selecionado do grupo que consiste de $-N-N-CR^8-$, $-N-CR^8-CR^8-$, e $-N-N-N-$;

cada R^8 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_4 substituído, cicloalquila C_3-C_6 , $-NR^{12}R^{13}$, e trifluorometila;

R^{12} é hidrogênio;

R^{13} é hidrogênio ou $-C(O)-CH_3$;

Q^1 é nitrogênio;

Q^2 é $-CH-$ ou nitrogênio;

Q^3 é nitrogênio ou oxigênio;

Q^4 é nitrogênio ou oxigênio;

Q^5 é $-CH-$ ou nitrogênio;

Q^6 é nitrogênio;

R^6 é fenila,

sendo que referido fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halo, ciano, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , trifluorometila, e morfolina;

X é uma ligação, alcano-diila C_1-C_3 , $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, ou $-C=N-OR^9-$;

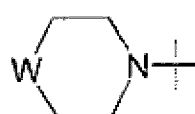
R^9 é hidrogênio;

Y é uma ligação ou alcano-diila C_1-C_3 ;

n é 0 ou 2;

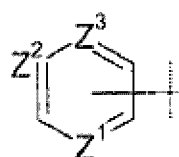
cada R^7 é independentemente alquila C_1-C_4 ;

R^5 é halo, alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , fenila, $-NR^{16}R^{17}$, ou um radical selecionado do grupo que consiste em:



(IJ)

, e



(IK)

;

nos quais

W é -O-, NR^{11} -, ou $-\text{S}(\text{O})_q$ -;

q é 0, 1, ou 2;

R^{11} é alquila C_1 - C_4 ;

Z^1 , Z^2 , e Z^3 são, cada um, independentemente -CH- ou nitrogênio;

R^{16} é alquila C_1 - C_4 ;

R^{17} é alquila C_1 - C_4 ;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^6 é 2-cloro-fenila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que X é -C(O)-.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^5 é fenila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^5 é um radical de Fórmula (IK), em que Z^2 é nitrogênio.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^4 é um radical de Fórmula (IA), (IB), ou (IC).

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^4 é um radical de Fórmula (IA).

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona,

{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona,

{2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-

[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-fenil-metanona,
 {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-
 1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-y]-
 1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 {3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 {3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirimidin-5-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-piridin-4-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-fluoro-fenil)-metanona,
 {3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-2-il)-(2-cloro-fenil)-metanona,
 [3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il)-(2-cloro-fenil)-
 metanona,
 [3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il]-1H-
 [12,3]triazol-4-il]-5-(1-hidróxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il)-(2-cloro-fenil)-
 metanona, e
 {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-
 [1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanol.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-
 zado pelo fato de que é {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-
 1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-cloro-fenil)-metanona.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridazin-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é {2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanol.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é hemiidrato de {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-cloro-fenil)-metanona.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2,2-dimetóxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona,

ter-butil éster do ácido {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-(2-cloro-benzil)-amino]-etil}-carbâmico,

ter-butil éster do ácido {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-(2-cloro-benzil)-amino]-etil)-carbâmico,

ter-butil éster do ácido (2-{[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amino}-etil)-carbâmico,

ter-butil éster do ácido (2-{[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amino}-etil)-carbâmico,

ter-butil éster do ácido {2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-(2-cloro-benzil)-amino]-etil}-carbâmico,

ter-butil éster do ácido (2-{[1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amino}-etil)-carbâmico,

dicloridreto de (2-amino-etil)-(2-cloro-benzil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

dicloridreto de (2-amino-etil)-(2-cloro-benzil)-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

dicloridreto de (2-amino-etil)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, e

dicloridreto de (2-amino-etil)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-amida do ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, em combinação com um veículo, excipiente, ou diluente farmacêuticamente aceitável.

18. Uso do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de ansiedade, depressão, síndrome do intestino irritável ou êmese.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para tratamento de ansiedade.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para tratamento de distúrbio generalizado de ansiedade.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para tratamento de êmese.