



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

(21) BR 112021000050-0 A2



(22) Data do Depósito: 05/07/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 06/04/2021

(54) Título: INIBIDORES DE TRIAZOL GLICOLATO OXIDASE

(51) Int. Cl.: A61P 13/12; C07D 249/04; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 405/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2019 US 62/827,573; 06/07/2018 US 62/694,918.

(71) Depositante(es): ORFAN BIOTECH INC..

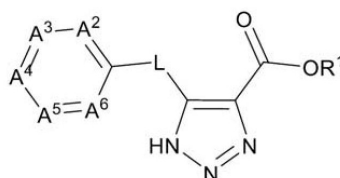
(72) Inventor(es): HANS MAAG; MIGUEL XAVIER FERNANDES; ROBERT ZAMBONI; ELHAM AKBARIROMANI; MARC-ANDRE BEAULIEU; YVES LEBLANC; PALLAVI THAKUR.

(86) Pedido PCT: PCT US2019040690 de 05/07/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/010309 de 09/01/2020

(85) Data da Fase Nacional: 04/01/2021

(57) Resumo: INIBIDORES DE TRIAZOL GLICOLATO OXIDASE. A presente invenção fornece ácidos carboxílicos de triazol e compostos relacionados, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis como inibidores de glicolato oxidase. As composições farmacêuticas e os métodos para tratamento de hiperoxalúria primária, tipo I (PH), e cálculos renais são também descritos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**“INIBIDORES DE TRIAZOL GLICOLATO OXIDASE”**.

REFERÊNCIAS CRUZADAS A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisória dos Estados Unidos nº 62/694.918, depositado em 6 de julho de 2018 e o pedido de Patente Provisória dos Estados Unidos nº 62/827.573, depositado em 1 de abril de 2019, cujos pedidos são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[002] [0001] A doença de cálculo nos rins (KSD) tem uma prevalência de aproximadamente 10% nos países desenvolvidos com taxas de ocorrência de tempo de vida de até 50% [Johri, *et al.* (2010) *Nephron Clin Pract.* 116: c159]. Os pacientes de KSD apresentam hematúria e cólica renal e o tratamento é essencialmente sintomático. A administração de fármacos para facilitar a passagem do cálculo é eficaz em cálculos menores (< 5mm). Para cálculos maiores, as ondas sonoras extracorpóreas ou cirurgias minimamente invasivas são usadas para quebrar o cálculo em pedaços pequenos que podem passar mais facilmente no trato urinário [Coe *et al.* (2005) *J. Clin. Invest.* 115: 2598].

[003] Aproximadamente, 75% dos cálculos renais contêm primariamente oxalato de cálcio e os níveis elevados de oxalato urinário são encontrados em até 50% de paciente de KSD. Além disso, os níveis aumentados de oxalato urinário aumentam o risco de formação de cálculos renais [Moe (2006) *Lancet* 367: 333; Sakhaee (2009) *rim Int.* 75: 585; Kaufman *et al.* (2008) *J Am Soc Nephrol.* 19: 1197]. Em mamíferos, o cálcio tem papéis fisiológicos vitais em tantos processos que seus níveis são rigorosamente regulados. O oxalato, entretanto, é um produto final metabólico sem nenhum papel fisiológico conhecido. O oxalato é um ânion divalente que pode ser

eliminado com a urina e tende a se precipitar como cristais de oxalato de cálcio insolúvel que danificam tecido.

[004] **[0002]** As hiperoxalúrias primárias (PH) são um grupo de doenças metabólicas raras, com herança recessiva autossômica, afetando o glioxilato ou as séries de reações de hidroxiprolina. Todas elas têm em comum uma superprodução de oxalato. Até aqui, três formas de hiperoxalúria primária foram identificadas. Elas são referidas como hiperoxalúria primária tipos 1, 2, e 3. A hiperoxalúria primária tipo 1 (PH1) é causada pela mutação de enzima específica de fígado alanina-glicosilato aminotransferase (AGT). Hiperoxalúria primária tipo 2 (PH2) é causada pela mutação de glicosilato reductase-hidroxipiruvato reductase (GRHPR). A hiperoxalúria primária tipo 3 (PH3) é causada pela mutação de 4-hidróxi-2-oxoglutarato aldolase (HOGA1). A PH1 eventualmente leva à falência renal após vários anos. As PH2 e PH3 têm um curso menos severo. Aproximadamente, 80% dos pacientes de PH sofrem de PH1, o tipo de PH mais severo. Considerando sua predominância estatística, a maioria dos estudos sobre PH essencialmente refere-se à PH1 [Salido *et al.* (2012) *Biochim Biophys Acta*. 1822: 1453].

[005] **[0003]** Visto que os níveis de cálcio são rigorosamente regulados no organismo, mudá-los na urina é extremamente difícil, e pode também produzir efeitos indesejáveis nos processos fisiológicos vitais. Os aumentos menores em oxalato urinário pode produzir grande efeito sobre a formação de cristal de oxalato de cálcio, e os níveis elevados de oxalato urinário são um fator de risco maior para a formação de cálculos renais de oxalato de cálcio [Pak, *et al.* (2004) *rim Int.* 66: 2032]. Conseqüentemente, um decréscimo pequeno em concentração de oxalato abaixaria o nível de oxalato de cálcio abaixo da saturação, e, desse modo, preveniria a formação de cálculo de oxalato de cálcio. Independente dos níveis de oxalato urinário em

indivíduos com doença de cálculo renal, hiperoxalúria primária, ou hiperoxalúria secundária, diminuindo os níveis de UOx diminuirá a contribuição de oxalato para a formação de oxalato de cálcio, e, desse modo, diminui a possibilidade de formação de cálculo e/ou alivia a gravidade de condições relacionadas com de deposição de oxalato de cálcio excessiva [Marengo *et al.* (2008) *Nat Clin Pract Nephrol.* 4: 368].

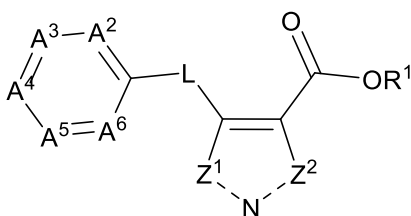
[006] **[0004]** O desenvolvimento de um fármaco eficaz que reduz os níveis de oxalato urinário pode ser uma opção terapêutica valiosa na profilaxia e tratamento de condições relacionadas ao oxalato de cálcio. Os métodos comuns para o tratamento de urolitíase, devido ao oxalato de cálcio, incluem remoção cirúrgica de cálculos, mudanças de dieta para aumentar a ingestão de líquido e restringir a ingestão de oxalato, alcalização da urina, diuréticos, e inibidores de cristalização tais como citrato, bicarbonato, e magnésio [Moe, *supra*]. Entretanto, nenhum destes métodos terapêuticos atacam a origem das condições. Nenhum fármaco que especificamente inibe a formação biossintética endógena de oxalato é comercialmente disponível para a profilaxia e tratamento de condições relacionadas a deposição de oxalato de cálcio.

[007] **[0005]** Em seres humanos, o oxalato dietético contribui apenas 10 a 50% à quantidade de oxalato urinário excretado [Holmes, *et al.* (2001) *rim Int.* 59: 270]. A maioria do oxalato urinário é derivado do metabolismo endógeno, principalmente no fígado. Em seres humanos, o precursor principal de oxalato é glioxilato. Conseqüentemente, os métodos de reduzir a produção de oxalato devem bloquear a conversão de glioxilato em oxalato, ou bloquear a produção de glioxilato de seus precursores. Em seres humanos, o precursor principal de glioxilato é glicolato em uma reação catalizada pela enzima hepática peroxissomal glicolato oxidase (GO), também chamada de hidroxilato oxidase 1. A inibição farmacológica da

atividade da GO com moléculas pequenas diminuirá a produção de oxalate endógeno e levará a uma redução dos níveis de oxalate de cálcio na urina, desse modo, fornecendo um método específico para profilaxia e tratamento de deposição de oxalato de cálcio e condições relacionadas. Há evidência de que a GO é um alvo terapêutico seguro em seres humanos. Uma relatório descreve uma descoberta em que uma variante de ligação defeituosa de GO humana em um indivíduo, simplesmente, causa acidúria glicólica assintomática sem nenhum efeito nocivo aparente [Frishberg, *et al.* (2014) *J Med Genet.* 51: 526].

### BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] **[0006]** São fornecidos aqui compostos de acordo com a Fórmula I,



(I)

[009] e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que:

[0010] L é selecionado de O e S;

[0011] A<sup>2</sup> é selecionado de CR<sup>2</sup> e N;

[0012] A<sup>3</sup> é selecionado de CR<sup>3</sup> e N;

[0013] A<sup>4</sup> é selecionado de CR<sup>4</sup> e N;

[0014] A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> são independentemente selecionados de CH e N;

[0015] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação dupla, Z<sup>1</sup> é N, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação única, e Z<sup>2</sup> é NR<sup>5</sup>;  
ou

[0016] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação única, Z<sup>1</sup> é NR<sup>5</sup>, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação dupla, e Z<sup>2</sup> é N;

[0017] R<sup>1</sup> é selecionado de H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

- [0018]  $R^2$  é selecionado de H e halogênio;
- [0019]  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados de H, halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;
- [0020]  $R^3$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{3a}$ ;
- [0021]  $R^4$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ ; e
- [0022] cada  $R^{3a}$  e  $R^{4a}$  é independentemente selecionado de  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquinila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{3-8}$  halocicloalquila, ( $C_{6-12}$  aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;
- [0023]  $R^5$  é selecionado de H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{2-7}$  acila, -( $C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -( $C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);
- [0024] cada M é independentemente selecionado de uma ligação covalente, NR<sup>a</sup>, O, S,  $C_{1-6}$  alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;
- [0025] cada R<sup>a</sup> é independentemente selecionado de H e  $C_{1-6}$  alquila, e
- [0026] cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado de  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  alcóxi;
- [0027] com a condição de que se L for O, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:
- [0028] pelo menos um de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>4</sup> é diferente de H,
- [0029] R<sup>2</sup> é diferente de cloro ou flúor quando R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são H,
- [0030] R<sup>3</sup> é diferente de cloro, flúor, metila, metóxi, trifluorometila, ou -OH quando R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são H,
- [0031] R<sup>4</sup> é diferente de metila, etila, isopropila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, acetóxi, flúor, ou hidróxi quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H, e

- [0032]  $R^4$  é diferente de flúor quando  $R^2$  é flúor e  $R^3$  é H;
- [0033] com a condição de que se L for O,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será N,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, em seguida pelo menos um de  $R^2$  e  $R^4$  é diferente de H; e
- [0034] com a condição de que se L for S,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será  $CR^3$ ,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, então:
- [0035]  $R^4$  é diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^3$  são H, e
- [0036]  $R^3$  é diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^4$  são H.
- [0037] **[0007]** Além disso são fornecidas aqui composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos de triazol como descrito aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, ou Fórmula II) e um excipiente farmacêuticamente aceitável.
- [0038] **[0008]** Além disso, são fornecidos os métodos para tratamento de hiperoxalúria primária, tipo I (PH1). Os métodos incluem a administração a um indivíduo com necessidade da mesma de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto descrito aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, ou Fórmula II).
- [0039] **[0009]** Além disso, são fornecidos os métodos para tratamento de cálculos renais. Os métodos incluem a administração a um indivíduo com necessidade da mesma de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto descrito aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, ou Fórmula II).

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

- [0040] **[0010]** A FIG. 1 mostra a estrutura de inibidores de glicolato oxidase exemplar fornecidos aqui.

[0041] **[0011]** A FIG. 2 mostra as reações catalíticas usadas para a análise da atividade de glicolato oxidase.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### **I. Geral**

[0042] **[0012]** A presente invenção fornece métodos terapêuticos eficazes para inibição da formação biossintética de oxalato e para tratamento de PH1 e outras condições relacionadas à deposição de oxalato de cálcio. Novos compostos de triazol que são úteis como inibidores de glicolato oxidase são fornecidos, bem como métodos para preparar e usar os compostos de triazol.

### **II. Definições**

[0043] **[0013]** Como usado aqui, o termo “alquila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical linear ou ramificado, saturado, alifático tendo vários átomos de carbono indicados. Alquila pode incluir vários carbonos, tais como C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-9</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> e C<sub>5-6</sub>. Por exemplo, C<sub>1-6</sub> alquila incluem, porém não são limitados a, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentila, isopentila, hexila, etc. Alquila pode também referir-se a grupos alquila tendo até 20 átomos de carbono, tais como, porém não limitados a, heptila, octila, nonila, decila, etc. Os grupos alquila podem ser substituídos ou não substituídos. Os grupos “alquila substituída” podem ser substituídos com um ou mais grupos selecionados de halo, hidróxi, amino, alquilamino, amido, acila, nitro, ciano, e alcóxi.

[0044] **[0014]** Como usado aqui, o termo “alquilenos” refere-se a um grupo alquila, como definida aqui, ligando pelo menos dois outros grupos (isto é, um radical de alquila divalente). As duas porções ligadas ao grupo alquilenos podem ser ligadas ao mesmo átomos de carbono ou átomos de carbono diferentes do mesmo grupo alquilenos.

[0045] **[0015]** Como usado aqui, o termo “alcóxi”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a uma porção tendo a fórmula -OR, em que R é um grupo alquila como definido aqui. Os exemplos de grupos alcóxi incluem, porém não são limitados a, metóxi, etóxi, e isopropilóxi.

[0046] **[0016]** Como usado aqui, o termo “cicloalquila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a uma montagem de anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico em ponte, insaturado contendo de 3 a 12 átomos de anel, ou vários átomos indicados. A cicloalquila pode incluir vários carbonos, tais como C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>4-8</sub>, C<sub>5-8</sub>, C<sub>6-8</sub>, C<sub>3-9</sub>, C<sub>3-10</sub>, C<sub>3-11</sub>, e C<sub>3-12</sub>. Os anéis de cicloalquila monocíclico saturados incluem, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-octila. Os anéis de cicloalquila bicíclico ou policíclico saturados incluem, por exemplo, norbornano, [2.2.2] biciclo-octano, deca-hidronaftaleno e adamantano. Os grupos cicloalquila podem também ser parcialmente insaturados, tendo uma ou mais ligações duplas ou triplas no anel. Os grupos cicloalquila representativos que são parcialmente insaturados incluem, porém não são limitados a, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hexadieno (1,3- e 1,4-isômeros), ciclo-hepteno, ciclo-heptadieno, ciclo-octeno, ciclo-octadieno (1,3-, 1,4- e 1,5-isômeros), norborneno, e norbornadieno. Quando a cicloalquila é uma C<sub>3-8</sub> cicloalquila monocíclica insaturada, os grupos exemplares incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila. Quando a cicloalquila é uma C<sub>3-6</sub> cicloalquila monocíclica insaturada, os grupos exemplares incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e ciclo-hexila. Os grupos cicloalquila podem ser substituídos ou não substituídos. Os grupos “cicloalquila substituída” podem ser substituídos com um ou mais grupos selecionados de halo, hidróxi, amino, alquilamino, amido,

acila, nitro, ciano, e alcóxi. O termo “cicloalquila inferior” refere-se a um radical de cicloalquila tendo de três a sete carbonos incluindo, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila.

[0047] **[0017]** Como usado aqui, o termo “heteroalquila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alquila de qualquer comprimento adequado e tendo de 1 a 3 heteroátomos tais como N, O e S. Por exemplo, a heteroalquila pode incluir éteres, tioéteres e alquil-aminas. Os heteroátomos adicionais podem também ser úteis, incluindo, porém não limitados a, B, Al, Si e P. Os heteroátomos podem ser oxidados para formar porções tais como, porém não limitadas a, -S(O)- e -S(O)<sub>2</sub>-. A porção de heteroátomo da heteroalquila pode substituir um hidrogênio do grupo alquila para formar a hidróxi, tio, ou grupo amino. Alternativamente, a porção de heteroátomo pode ser o átomo de conexão, ou ser inserido dentro de dois átomos de carbono.

[0048] **[0018]** Como usado aqui, o termo “heteroalquileno” refere-se a um grupo heteroalquila, como definido aqui, ligando pelo menos dois outros grupos (isto é, um radical de heteroalquila divalente). As duas porções ligadas ao grupo heteroalquileno podem ser ligadas ao mesmo átomo ou átomos diferentes do grupo heteroalquileno.

[0049] **[0019]** Como usado aqui, o termo “heterociclila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a um sistema de anel saturado tendo de 3 a 12 membros de anel e de 1 a 4 heteroátomos de N, O e S. Heteroátomos adicionais podem também ser úteis, incluindo, porém não limitados a, B, Al, Si e P. Os heteroátomos podem ser oxidados para formar porções tais como, porém não limitados a, -S(O)- e -S(O)<sub>2</sub>-. Os grupos heterociclila podem incluir qualquer número de átomos de anel, tais como, 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 8, 4 a 8, 5 a 8, 6 a 8, 3 a 9, 3 a 10, 3 a 11, ou 3 a 12 membros de anel.

Qualquer número de heteroátomos pode ser incluído nos grupos heterociclila, tal como 1, 2, 3, ou 4, ou 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4, ou 3 a 4. O grupo heterociclila pode incluir grupos tais como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, quinuclidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (1,2-, 1,3- e 1,4-isômeros), oxirano, oxetano, tetra-hidrofurano, oxano (tetra-hidropirano), oxepano, thiirano, tietano, tiolano (tetra-hidrotiofeno), tiano (tetra-hidrotiopirano), oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, dioxolano, ditiolano, morfolina, tiomorfolina, dioxano, ou ditiano. Os grupos heterociclila podem também ser fundidos a sistemas de anel aromáticos ou não aromáticos para formar membros que incluem, porém não limitados a, indolina. Os grupos heterocíclicos podem ser saturados (por exemplo, azetidínila, pirrolidinila, piperidinila, morfolina, oxetanila, tetra-hidrofuranila, ou tetra-hidropiranila) ou insaturados (por exemplo, 2,3-diidrofuranila, 2,5-diidrofuranila, 3,4-diidropiranila, 3,6-diidropiranila, ou 1,4-diidropiridinila). Os grupos heterociclila podem ser não substituídos ou substituídos. Os grupos “heterociclila substituída” podem ser substituídos com um ou mais grupos selecionados de halo, hidróxi, amino, oxo (=O), alquilamino, amido, acila, nitro, ciano, e alcóxi.

[0050] **[0020]** Os grupos heterociclila podem ser ligados por meio de qualquer posição no anel. Por exemplo, a aziridina pode ser 1- ou 2-aziridina, a azetidina pode ser 1- ou 2-azetidina, pirrolidina pode ser 1-, 2- ou 3-pirrolidina, piperidina pode ser 1-, 2-, 3- ou 4-piperidina, pirazolidina pode ser 1-, 2-, 3-, ou 4-pirazolidina, imidazolidina podem ser 1-, 2-, 3- ou 4-imidazolidina, piperazina pode ser 1-, 2-, 3- ou 4-piperazina, tetra-hidrofurano pode ser 1- ou 2-tetra-hidrofurano, oxazolidina pode ser 2-, 3-, 4- ou 5-oxazolidina, isoxazolidina pode ser 2-, 3-, 4- ou 5-isoxazolidina, tiazolidina pode ser 2-, 3-, 4- ou 5-tiazolidina, isotiazolidina pode ser 2-, 3-, 4- ou 5-isotiazolidina, e

morfolina pode ser 2-, 3- ou 4-morfolina.

[0051] **[0021]** Quando a heterociclila incluir 3 a 8 membros de anel e 1 a 3 heteroátomos, os membros representativos incluem, porém não são limitados a, pirrolidina, piperidina, tetra-hidrofurano, oxano, tetra-hidrotiofeno, tiano, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolina, tiomorfolina, dioxano e ditiano. Heterociclila pode também formar um anel tendo 5 a 6 membros de anel e 1 a 2 heteroátomos, com membros representativos que incluem, porém não limitados a, pirrolidina, piperidina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, e morfolina.

[0052] **[0022]** Como usado aqui, o termo “arila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a um sistema de anel aromático tendo qualquer número de átomos de anel e qualquer número de anéis. Quaisquer grupos podem incluir qualquer número de átomos de anel, tais como 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 átomos de anel, bem como de 6 a 10, 6 a 12, ou 6 a 14 membros de anel. Quaisquer grupos podem ser monocíclico, fundidos para formar grupos bicíclicos (por exemplo, benzociclo-hexila) ou tricíclico, ou ou ligados por uma ligação para formar um grupo biarila. Os grupos arila representativos incluem fenila, naftila e bifenila. Outros grupos arila incluem benzila, tendo um grupo de ligação metileno. Alguns grupo quaisquer têm de 6 a 12 membros de anel, tal como fenila, naftila ou bifenila. Outros grupos arila têm de 6 a 10 membros de anel, tais como fenila ou naftila. Alguns outros grupos arila têm 6 membros de anel, tal como fenila. Quaisquer grupos podem ser substituídos ou não substituídos. Grupos “arila substituída” podem ser substituídos com um ou mais grupos selecionados de halo, hidróxi, amino, alquilamino, amido, acila, nitro, ciano, e alcóxi.

[0053] **[0023]** Como usado aqui, o termo “arilalquila” refere-se a um grupo arila que é ligado a um composto por meio de um grupo alquileno como descrito aqui. Os exemplos de grupos arilalquila incluem, porém não são limitados a, benzila e fenetila.

[0054] **[0024]** Como usado aqui, o termo “heteroarila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a uma montagem de anel monocíclico ou bicíclico fundido ou aromático tricíclico contendo 5 a 16 átomos de anel, em que 1 a 5 dos átomos de anel são um heteroátomo tal como N, O ou S. Os heteroátomos adicionais podem também ser úteis, incluindo, porém não limitados a, B, Al, Si e P. Os heteroátomos podem ser oxidados para formar porções tais como, porém não limitadas a, -S(O)- e -S(O)<sub>2</sub>-. Os grupos heteroarila podem incluir qualquer número de átomos de anel, tais como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 8, 4 a 8, 5 a 8, 6 a 8, 3 a 9, 3 a 10, 3 a 11, ou 3 a 12 membros de anel. Qualquer número de heteroátomos pode ser incluído nos grupos de heteroarila, tal como 1, 2, 3, 4, ou 5, ou 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 3 a 4, ou 3 a 5. Os grupos heteroarila podem ter de 5 a 8 membros de anel e de 1 a 4 heteroátomos, ou de 5 a 8 membros de anel e de 1 a 3 heteroátomos, ou de 5 a 6 membros de anel e de 1 a 4 heteroátomos, ou de 5 a 6 membros de anel e de 1 a 3 heteroátomos. O grupo heteroarila pode incluir grupos tais como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- e 1,3,5-isômeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, e isoxazol. Os grupos heteroarila podem também ser fundidos a sistemas de anel aromáticos, tais como um anel fenila, para formar membros que incluem, porém não limitados a, benzopirróis tais como indol e isoindol, benzopiridinas tais como quinolina e isoquinolina, benzopirazina (quinoxalina), benzopirimidina (quinazolina), benzopiridazinas tais como ftalazina e cinolina, benzotiofeno, e benzofurano. Outros grupos heteroarila incluem anéis

heteroarila ligados por uma ligação, tais como biperidina. Os grupos heteroarila podem ser substituídos ou não substituídos. Os grupos “heteroarila substituída” podem ser substituídos com um ou mais grupos selecionados de halo, hidróxi, amino, alquilamino, amido, acila, nitro, ciano, e alcóxi.

[0055] **[0025]** Os grupos heteroarila podem ser ligados por meio de qualquer posição no anel. Por exemplo, pirrol inclui 1-, 2- e 3-pirrol, piridina inclui 2-, 3- e 4-piridina, imidazol inclui 1-, 2-, 4- e 5-imidazol, pirazol inclui 1-, 3-, 4- e 5-pirazol, triazol inclui 1-, 4- e 5-triazol, tetrazol inclui 1- e 5-tetrazol, pirimidina inclui 2-, 4-, 5- e 6- pirimidina, piridazina inclui 3- e 4-piridazina, 1,2,3-triazina inclui 4- e 5-triazina, 1,2,4-triazina inclui 3-, 5- e 6-triazina, 1,3,5-triazina inclui 2-triazina, tiofeno inclui 2- e 3-tiofeno, furano inclui 2- e 3-furano, triazol inclui 2-, 4- e 5-tiazol, isotiazol inclui 3-, 4- e 5-isotiazol, oxazol inclui 2-, 4- e 5-oxazol, isoxazol inclui 3-, 4- e 5-isoxazol, indol inclui 1-, 2- e 3-indol, isoindol inclui 1- e 2-isoindol, quinolina inclui 2-, 3- e 4-quinolina, isoquinolina inclui 1-, 3- e 4-isoquinolina, quinazolina inclui 2- e 4-quinazolina, cinolina inclui 3- e 4-cinolina, benzotiofeno inclui 2- e 3-benzotiofeno, e benzofurano inclui 2- e 3-benzofurano.

[0056] **[0026]** Alguns grupo heteroarila incluem de 5 a 10 membros de anel e de 1 a 3 átomos de anel incluindo N, O ou S, tais como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- e 1,3,5-isômeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina, benzotiofeno, e benzofurano. Outros grupos heteroarila incluem aqueles tendo de 5 a 8 membros de anel e de 1 a 3 heteroátomos, tais como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- e 1,3,5-isômeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, e isoxazol. Alguns outros grupos heteroarila incluem aqueles tendo de 9

a 12 membros de anel e de 1 a 3 heteroátomos, tais como indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina, benzotiofeno, benzofurano e biperidina. Ainda outros grupos heteroarila incluem aqueles tendo de 5 a 6 membros de anel e de 1 a 2 átomos de anel incluindo N, O ou S, tais como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, e isoxazol.

[0057] **[0027]** Alguns grupo heteroarila incluem de 5 a 10 membros de anel e apenas heteroátomos de nitrogênio, tais como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- e 1,3,5-isômeros), indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, e cinolina. Outros grupos heteroarila incluem de 5 a 10 membros de anel e apenas heteroátomos de oxigênio, tais como furano e benzofurano. Alguns outros grupos heteroarila incluem de 5 a 10 membros de anel e apenas heteroátomos de enxofre, tais como tiofeno e benzotiofeno. Ainda outros grupos heteroarila incluem de 5 a 10 membros de anel e pelo menos dois heteroátomos, tais como imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- e 1,3,5-isômeros), tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, e cinolina.

[0058] **[0028]** Como usado aqui, os termos “halo” e “halogen”, por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo, ou iodo.

[0059] **[0029]** Como usado aqui, o termo “ciano”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a um átomo de carbono de ligação tripla a um átomo de nitrogênio (isto é, a porção  $-C\equiv N$ ).

[0060] **[0030]** Como usado aqui, o termo “carbonila”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a  $-C(O)-$ , isto é, um átomo de carbono duplamente ligado a oxigênio e ligado a dois outros grupos

em uma porção tendo a carbonila.

[0061] **[0031]** Como usado aqui, o termo “amino”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a uma porção  $-NR_3$ , em que cada grupo R é H ou alquila. Uma porção de amino pode ser ionizada para formar o cátion de amônio correspondente.

[0062] **[0032]** Como usado aqui, o termo “hidróxi”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se à porção  $-OH$ .

[0063] **[0033]** Como usado aqui, o termo “carbóxi”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se à porção  $-C(O)OH$ . Uma porção de carbóxi pode ser ionizada para formar o ânion de carboxilado correspondente.

[0064] **[0034]** Como usado aqui, o termo “amido”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a uma porção  $-NRC(O)R$  ou  $-C(O)NR_2$ , em que cada grupo R é H ou alquila.

[0065] **[0035]** Como usado aqui, o termo “nitro”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se à porção  $-NO_2$ .

[0066] **[0036]** Como usado aqui, o termo “oxo”, por si só ou como parte de outro substituinte, refere-se a um átomo de oxigênio que é duplamente ligado a um composto (isto é,  $O=$ ).

[0067] **[0037]** Como usado aqui, o termo “sal” refere-se a sais de ácido ou base dos compostos da invenção. Os exemplos ilustrativos de sais farmacologicamente aceitáveis são sais de ácido mineral (ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, e similares), sais de ácido orgânico (ácido acético, ácido propiônico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fumárico, e similares), sais de amônio quaternário (iodeto de metila, iodeto de etila, e similares). Entende-se que os sais farmacologicamente aceitáveis são não tóxicos.

[0068] **[0038]** Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ácidos da presente invenção são sais formados com bases, isto é, sais catiônicos tais como sais de metal alcali e alcalinos

terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, bem como sais de amônio, tais como sais de amônio, trimetil-amônio, dietilamônio, e sais de tris-(hidróximetil)-metil-amônio.

[0069] **[0039]** Similarmente, sais de adição de ácido, tais como de ácidos minerais, ácidos sulfônicos orgânicos e carboxílicos orgânicos, por exemplo, ácido hidrocloreto, ácido metanossulfônico, ácido maleico, são também possíveis com a condição de que um grupo básico, tal como piridila, constitua parte da estrutura.

[0070] **[0040]** As formas naturais dos compostos podem ser regenerados pondo-se em contato o sal com uma base ou ácido e isolando o composto de origem da maneira convencional. A forma de origem do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, porém, de outro modo, os sais são equivalentes à forma de origem do composto para os propósitos da presente invenção.

[0071] **[0041]** Como usado aqui, o termo “excipiente” refere-se a uma substância que auxilia na administração de um agente ativo a um indivíduo. Por “farmaceuticamente aceitável”, entende-se que o excipiente é compatível com os outros ingredientes da formulação e não é deletério ao recipiente dos recipientes dos mesmos. Os excipientes farmacêuticos úteis na presente invenção incluem, porém não são limitados a, aglutinantes, cargas, desintegrantes, lubrificantes, aglutinantes, revestimentos, adoçantes, aromatizantes e corantes.

[0072] **[0042]** Como usado aqui, os termos “tratar”, “tratamento”, e “tratando” referem-se a quaisquer indícios de sucesso no tratamento ou melhora de uma lesão, patologia, condição, ou sintoma (por exemplo, dor), incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo tais como abatimento; remissão; diminuição ou transformação do sintoma, lesão, patologia ou condição mais tolerável ao paciente; redução na taxa de progressão do sintoma; diminuição da frequência ou duração

do sintoma ou condição. Em algumas situações, o tratamento pode incluir a prevenção do início da lesão, patologia, condição ou sintoma. O tratamento ou melhora de sintomas pode ser baseado em qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo; incluindo, por exemplo, o resultado de um exame físico.

[0073] **[0043]** Como usado aqui, os termos “hiperoxalúria primária, tipo I” e “PH1” são alternadamente e refere-se a uma condição causada pela deficiência de alanina: glioxilato aminotransferase (AGT), uma enzima hepática. Esta deficiência causa comprometimento do metabolismo do glioxilato no fígado e um aumento final na síntese de oxalato, contribuindo para a formação de cálculos renais de oxalato de cálcio.

[0074] **[0044]** Como usado aqui, o termo “cálculo renal” refere-se a uma pequena partícula sólida que ocorre nos rins, pelve renal, ureter, bexiga urinária e/ou uretra. Normalmente, os cálculos renais contêm ou consistem em partículas de sal de cálcio incluindo, porém não limitadas a, partículas de oxalato de cálcio e partículas de fosfato de cálcio (por exemplo, partículas de apatita ou partículas de brushita). Os cálculos renais podem também conter ou consistir em ácido úrico, estruvita (isto é, partícula de  $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), e cistina (isto é, partículas contendo dímero de dissulfeto de cisteína oxidado). Os cálculos renais tipicamente variam em tamanho de menos de um milímetro em sua maior dimensão a 5 ou mais centímetros em sua maior dimensão. Cálculos renais frequentemente se formam no rim ou na pelve renal e, quando são pequenos o suficiente (por exemplo, menos de 5 mm), podem passar pelo ureter, bexiga, e uretra para serem eliminados do corpo pela micção. Cálculos renais frequentemente causam fortes dores na lateral e nas costas, abaixo das costelas, e fortes dores na parte inferior do abdômen e virilha. Outros sintomas dos cálculos renais incluem, porém não estão

limitados a, dor ao urinar, urina com coloração anormal (por exemplo, rosa, vermelho, ou marrom), urina turva, urina com mau cheiro, náuseas e vômitos, necessidade persistente de urinar, baixo volume de urina, febre e calafrios. A presença de cálculos renais no sistema urinário pode ser confirmada usando técnicas de imageamento tais como raio X abdominal X, tomografia computadorizada, e ultrassonografia.

[0075] **[0045]** Os termos “glicolato oxidase” e “GO” são usados alternadamente para referir-se à enzima peroxissomal do fígado, glicolato oxidase 1 (GO1), também conhecida como hidroxiaçido oxidase 1 (HAO1). A enzima humana é catalogada sob o No. de Acesso NCBI NP\_060015.1 e Referência UniProtKB No. Q9UJM8. A enzima de camundongo é catalogada sob o N° de Acesso GenBank EDL28373.1 e Referência UniProtKB No. Q9WU19. A enzima catalisa a conversão de ácido glicólico em ácido glioxílico, um precursor do ácido oxálico.

[0076] **[0046]** Como usado aqui, o termo “administração” refere-se à administração oral, tópica, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal, subcutânea ou intratecal a um sujeito, bem como administração como um supositório ou implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba miniosmótica, no indivíduo.

[0077] **[0047]** Como usado aqui, o termo “indivíduo” refere-se a uma pessoa ou outro animal ao qual um composto ou composição como descrito aqui é administrado. Em algumas modalidades, o indivíduo é humano. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano tendo uma mutação no gene AGTX codificando alanina-glicosilato amino transferase (AGT).

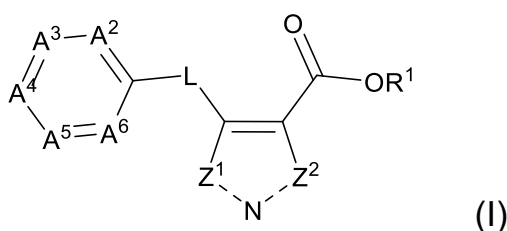
[0078] **[0048]** Como usado aqui, os termos “quantidade eficaz” e “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se a uma dose de um

composto tal como um inibidor de oxidação de glicolato que produz efeitos terapêuticos para os quais ele é administrado. A dose exata dependerá do propósito do tratamento, e será verificável por alguém versado na técnica usando técnicas conhecidas (veja, por exemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science e Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>a</sup> Edição, 2006, Brunton, Ed., McGraw-Hill; e *Remington: The Science e Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup> Edition, 2005, Hendrickson, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0079] **[0049]** Como usados aqui, os termos “cerca de” e “em torno de” indicam uma faixa aproximada em torno de um valor numérico quando usados para modificar aquele valor numérico. Se “X” for o valor, por exemplo, “cerca de X” ou “em torno de X” indicaria um valor de 0,9X a 1,1X, por exemplo, um valor de 0,95X a 1,05X, ou um valor de 0,98X a 1,02X, ou um valor de 0,99X a 1,01X. qualquer referência a “cerca de X” ou “em torno de X” especificamente indica pelo menos os valores X, 0,9X, 0,91X, 0,92X, 0,93X, 0,94X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X, 1,05X, 1,06X, 1,07X, 1,08X, 1,09X, e 1,1X, e valores dentro desta faixa.

### III. Inibidores de Glicolato Oxidase

[0080] **[0050]** São fornecidos aqui compostos de acordo com a Fórmula I:



[0081] e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que:

[0082] L é selecionado de O e S;

[0083] A<sup>2</sup> é selecionado de CR<sup>2</sup> e N;

- [0084]  $A^3$  é selecionado de  $CR^3$  e N;
- [0085]  $A^4$  é selecionado de  $CR^4$  e N;
- [0086]  $A^5$  e  $A^6$  são independentemente selecionados de CH e N;
- [0087] a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação dupla,  $Z^1$  é N, a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação única, e  $Z^2$  é  $NR^5$ ;
- ou
- [0088] a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação única,  $Z^1$  é  $NR^5$ , a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação dupla, e  $Z^2$  é N;
- [0089]  $R^1$  é selecionado de H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);
- [0090]  $R^2$  é selecionado de H e halogênio;
- [0091]  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados de H, halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;
- [0092]  $R^3$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{3a}$ ;
- [0093]  $R^4$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ ; e
- [0094] cada  $R^{3a}$  e  $R^{4a}$  é independentemente selecionado de  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquinila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{3-8}$  halocicloalquila, ( $C_{6-12}$  aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)R^b$ , e  $-OC(O)R^b$ ;
- [0095]  $R^5$  é selecionado de H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{2-7}$  acila,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);
- [0096] cada M é independentemente selecionado de uma ligação covalente,  $NR^a$ , O, S,  $C_{1-6}$  alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;
- [0097] cada  $R^a$  é independentemente selecionado de H e

C<sub>1-6</sub> alquila, e

[0098] cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado de C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> alcóxi;

[0099] com a condição de que se L for O, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

[00100] pelo menos um de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>4</sup> é diferente de H,

[00101] R<sup>2</sup> é diferente de cloro ou flúor quando R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são H,

[00102] R<sup>3</sup> é diferente de cloro, flúor, metila, metóxi, trifluorometila, ou -OH quando R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são H,

[00103] R<sup>4</sup> é diferente de metila, etila, isopropila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, acetóxi, flúor, ou hidróxi quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H, e

[00104] R<sup>4</sup> é diferente de flúor quando R<sup>2</sup> é flúor e R<sup>3</sup> é H;

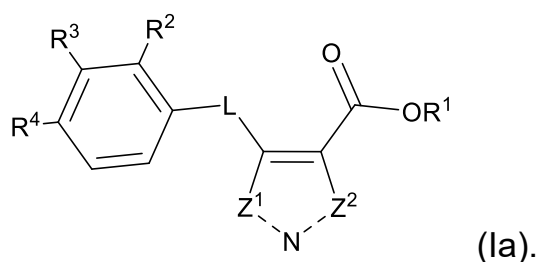
[00105] com a condição de que se L for O, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será N, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, em seguida pelo menos um de R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> é diferente de H; e

[00106] com a condição de que se L for S, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

[00107] R<sup>4</sup> é diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H, e

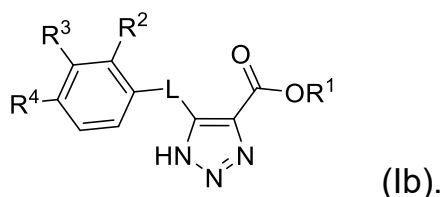
[00108] R<sup>3</sup> é diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são H.

[00109] **[0051]** Em algumas modalidades, os compostos tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula Ia, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, são fornecidos:

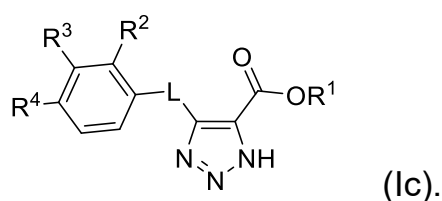


[00110] Em algumas modalidades, os compostos tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula Ib, e sais farmacologicamente

aceitáveis dos mesmos, são fornecidos:



[00111] **[0052]** Em algumas modalidades, os compostos tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula Ic, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, são fornecidos:



[00112] **[0053]** Alguém versado na técnica apreciará que os compostos de acordo com a Fórmula Ia podem existir em formas tautoméricas de acordo com a Fórmula Ib e Fórmula Ic. Como usado aqui, o termo “tautômero” refere-se a compostos produzidos pelo fenômeno em que um próton de um átomo de uma molécula se desvia para outro átomo. Veja March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms e Structures*, 4ª Ed, John Wiley & Sons, pp. 69-74 (1992). Para os propósitos da presente descrição, a representação de qualquer triazol particular é entendido abranger ambas as formas tautoméricas do triazol, generalizado pelo agrupamento  $Z^1-N-Z^2$  na Fórmula I.

[00113] **[0054]** Em algumas modalidades, L é O em compostos de acordo com a Fórmula I e Fórmula Ia. Em algumas modalidades, L é S em compostos de acordo com a Fórmula I e Fórmula Ia.

[00114] **[0055]** Em algumas modalidades,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados de H e halogênio.

[00115] **[0056]** Em algumas modalidades,  $R^2$  é halogênio e  $R^3$  é H. Em algumas tais modalidades,  $R^4$  é H.

[00116] **[0057]** Em algumas modalidades,  $R^2$  é H e  $R^3$  é halogênio.

Em algumas tais modalidades, R<sup>4</sup> é H.

[00117] **[0058]** Em algumas modalidades, R<sup>2</sup> é H e R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são halogênio.

[00118] **[0059]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é substituída com um ou mais R<sup>4a</sup> selecionado de C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, C<sub>2-12</sub> alquenila, C<sub>2-12</sub> alquinila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> halocicloalquila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-18</sub> arilalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>. Em algumas modalidades, dois grupos R<sup>4a</sup> no mesmo átomo de carbono de R<sup>4</sup> são tomados juntos para formar um grupo cicloalquila (isto é, um grupo espirocicloalquila tal como espirociclopropila) ou um grupo halocicloalquila (isto é, um grupo espiroalocicloalquila tal como 1,1-difluoroespirocicloprop-2-ila).

[00119] **[0060]** Em algumas modalidades, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H em compostos de Fórmula Ia. Em algumas tais modalidades, R<sup>4</sup> é selecionado de halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>6-12</sub> arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>4a</sup>. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é cloro, bromo, ou iodo. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é heterociclila de 3 a 12 membros, que pode ser não substituída ou substituída com R<sup>4a</sup>. Por exemplo, R<sup>4</sup> pode ser aziridinila não substituída ou substituída, azetidinila não substituída ou substituída, pirrolidinila não substituída ou substituída, piperidinila não substituída ou substituída, não substituída ou substituída azepanila, imidazolidinila não substituída ou substituída, piperazinila não substituída ou substituída, tetra-hidrofuranila não substituída ou substituída, tetra-hidropiranila não substituída ou substituída, oxazolidinila não substituída ou substituída, isoxazolidinila, tiazolidinila

não substituída ou substituída, ou morfolina não substituída ou substituída. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é selecionado de morfolino (isto é, morfolin-4-íla), morfonlin-2-ila, morfolin-3-ila, piperazin-1-ila, piperazina-2-íla, e piperazina-3-íla. Os grupos heterociclila podem ser substituídos com um ou mais grupos R<sup>4a</sup>. Um átomo de nitrogênio em um grupo piperazinila pode ser substituído com acetila, como no caso de 4-acetilpiperazin-1-ila, por exemplo.

[00120] **[0061]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é heteroarila de 5 a 12 membros, que é opcionalmente substituída com um ou mais R<sup>4a</sup>. R<sup>4</sup> pode ser, por exemplo, pirrolila não substituída ou substituída, piridinila não substituída ou substituída, imidazolila não substituída ou substituída, pirazolila não substituída ou substituída, triazolila não substituída ou substituída, tetrazolila não substituída ou substituída, pirazinila não substituída ou substituída, triazinila não substituída ou substituída, indolila não substituída ou substituída, isoindolila não substituída ou substituída, quinolinila não substituída ou substituída, tiofenila não substituída ou substituída, furanila não substituída ou substituída, tiazolila não substituída ou substituída, oxazolila não substituída ou substituída, pirimidinila não substituída ou substituída. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é selecionado de pirazolila, piridinila, tiofenila, furanila, pirazinila, tiazolila, oxazolila, e imidazopiridinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais R<sup>4a</sup>. Em algumas tais modalidades, R<sup>4a</sup> é selecionado de halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, e C<sub>3-8</sub> cicloalquila. R<sup>4a</sup> pode ser, por exemplo, flúor, cloro, bromo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila, pentila ramificada, *n*-hexila, hexila ramificada, *n*-heptila, heptila ramificada, *n*-octila, ou octil ciclopropila ramificada, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ou ciclo-octila.

[00121] **[0062]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de

Fórmula I e Fórmula Ia é selecionado de fenila e bifenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais R<sup>4a</sup>. Em algumas tais modalidades, R<sup>4a</sup> é selecionado de C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi, halogênio, -CN, heteroarila de 5 a 12 membros, e -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>.

[00122] **[0063]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila não substituída em compostos de Fórmula Ia. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila substituída com -CN ou halogênio. R<sup>4a</sup>, em tais exemplos, pode ser, por exemplo, -CN, bromo, ou cloro. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila substituída com C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> haloalquila, ou C<sub>1-12</sub> haloalcóxi. R<sup>4a</sup>, em tais exemplos, pode ser, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila, pentila ramificada, *n*-hexila, hexila ramificada, *n*-heptila, heptila ramificada, *n*-octila, octila ramificada, *n*-nonila, nonila ramificada, *n*-decila, decila ramificada, *n*-undecila, undecila ramificada, *n*-dodecila, ou dodecila ramificada. R<sup>4a</sup> pode ser clorometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-tricloroetila, 2,2,2-trifluoroetila, pentacloroetila, pentafluoroetila, 1,1,1,3,3,3-hexacloropropila, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropila, ou similares. R<sup>4a</sup> pode ser clorometóxi, diclorometóxi, triclorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, pentacloroetóxi, pentafluoroetóxi, 1,1,1,3,3,3-hexacloropropóxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropóxi, ou similares. O grupo R<sup>4a</sup> pode ser ligado à posição 2, à posição 3, ou à posição 4 do grupo R<sup>4</sup> fenila.

[00123] **[0064]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila substituída com -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>. R<sup>4a</sup>, em tais exemplos, pode ser, por exemplo, carbamoíla (isto é, -C(O)NH<sub>2</sub>) ligado à posição 2, posição 3, ou posição 4 do grupo R<sub>4</sub> fenila. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila substituída com heteroarila de 5 a 12 membros. R<sup>4a</sup>, em tais exemplos,

pode ser, por exemplo, isoxazolila, oxazolila, imidazolila, pirazolila, piridinila, oxazinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, cada das quais pode ser ligada à posição 2, posição 3, ou posição 4 do grupo R<sup>4</sup> fenila. Em algumas modalidades, R<sup>4a</sup> é 4-(pipiridinil), por exemplo, 4-(piridin-4-íla).

[00124] **[0065]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é bifenila substituída com C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> haloalquila, ou C<sub>1-12</sub> haloalcóxi. R<sup>4</sup> pode ser, por exemplo, [1,1'-bifenil]-4-íla substituída com R<sup>4a</sup> na posição 2', posição 3', ou posição 4'. R<sup>4a</sup>, em tais exemplos, pode ser, por exemplo, clorometóxi, diclorometóxi, triclometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, pentacloroetóxi, pentafluoroetóxi, 1,1,1,3,3,3-hexacloropropóxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropóxi, ou similares.

[00125] **[0066]** Os compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia em que L é O podem incluir qualquer das combinações de R<sup>4</sup>/R<sup>4a</sup> estabelecidas aqui. Igualmente, os compostos de Fórmula I ou Fórmula Ia em que L é S podem incluir qualquer das combinações de R<sup>4</sup>/R<sup>4a</sup> estabelecidas aqui. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é halogênio e L é O. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é halogênio e L é S. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é heterociclila de 3 a 12 membros e L é O. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é heterociclila de 3 a 12 membros e L é S. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é heteroarila de 5 a 12 membros e L é O. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> em compostos de Fórmula I e Fórmula Ia é heteroarila de 5 a 12 membros e L é S.

[00126] **[0067]** Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila não substituída e L é O em compostos de Fórmula Ia. Em algumas modalidades, R<sup>4</sup> é fenila não substituída e L é S em compostos de

Fórmula Ia. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com -CN ou halogênio e L é O. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com -CN ou halogênio e L é S. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  haloalquila, ou  $C_{1-12}$  haloalcóxi e L é O. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  haloalquila, ou  $C_{1-12}$  haloalcóxi e L é S. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com  $-C(O)N(R^a)_2$  e L é O. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com  $-C(O)N(R^a)_2$  e L é S. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com heteroarila de 5 a 12 membros e L é O. Em algumas modalidades,  $R^4$  é fenila substituída com heteroarila de 5 a 12 membros e L é S. Em algumas modalidades,  $R^4$  é bifenila substituída com  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  haloalquila, ou  $C_{1-12}$  haloalcóxi e L é O. Em algumas modalidades,  $R^4$  é bifenila substituída com  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  haloalquila, ou  $C_{1-12}$  haloalcóxi e L é S.

[00127] **[0068]** O anel contendo  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , e  $A^6$  em compostos de Fórmula I pode ser qualquer um de vários heterociclos contendo nitrogênio incluindo, por exemplo, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, e 1,3,5-triazinila. Em algumas modalidades,  $A^3$  é N. Em algumas tais modalidades,  $A^2$  é  $CR^2$ ,  $A^4$  é  $CR^4$ ,  $A^5$  é CH, e  $A^6$  é CH, isto é, o anel contendo  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , e  $A^6$  é um grupo piridin-3-ila. Em algumas modalidades,  $R^2$  é H. Em algumas modalidades, o anel contendo  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , e  $A^6$  é um grupo piridin-3-ila 4-substituído, isto é,  $A^3$  é N;  $A^2$ ,  $A^5$ , e  $A^6$  são CH; e  $A^4$  é  $CR^4$ . Em algumas tais modalidades,  $R^4$  é selecionado de halogênio,  $C_{1-12}$  alquila não substituída ou substituída,  $C_{6-12}$  arila não substituída ou substituída, e  $C_{3-8}$  cicloalquila não substituída ou substituída. Em algumas modalidades,  $R^4$  é flúor, cloro, bromo, fenila não substituída, e fenila  $R^{4a}$ -substituída.  $R^{4a}$  pode ser, por exemplo,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila, ou  $C_{1-12}$  haloalcóxi. Em algumas

modalidades,  $R^4$  é fenila e  $R^{4a}$  é clorometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometóxi, diclorometóxi, triclorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, ou trifluorometóxi. O grupo  $R^{4a}$  pode ser ligado à posição 2, à posição 3, ou à posição 4 do grupo  $R^4$  fenila. Em algumas modalidades, o anel contendo  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , e  $A^6$  em compostos de Fórmula I é um heterociclo contendo nitrogênio (por exemplo, uma porção de piperidinil-3-ila opcionalmente substituída) como descrito acima, em que L é O. Em algumas modalidades, o anel contendo  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , e  $A^6$  em compostos de Fórmula I é um heterociclo contendo nitrogênio como descrito acima, em que L é S.

[00128] **[0069]** Os compostos de Fórmula I e Fórmula Ia incluem ácidos, em que  $R^1$  é H, bem como ésteres. Em algumas modalidades, o éster é um composto em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída.  $R^1$  pode ser, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila, pentila ramificada, *n*-hexila, hexila ramificada, benzila, fenetila, ou similares. Em algumas modalidades,  $R^1$  é metila não substituída ou metila substituída com uma porção heterocíclica tal como um grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ila. Em algumas modalidades, o éster é um (acilóxi)alquil éster em que  $R^1$  é  $-(C_{1-6} \text{ alquilenos})-OC(O)-(C_{1-6} \text{ alquil})$ . Em algumas modalidades, o éster é um [(alcoxicarbonil)óxi]alquil éster em que  $R^1$  é  $-(C_{1-6} \text{ alquilenos})-OC(O)-(C_{1-6} \text{ alcóxi})$  (por exemplo, ((isopropoxicarbonil)óxi)metil). Os ácidos e ésteres de acordo com a Fórmula I podem ter qualquer combinação de  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$ , L,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$ , como estabelecido aqui. Em algumas modalidades, um éster, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $-(C_{1-6} \text{ alquilenos})-OC(O)-(C_{1-6} \text{ alquil})$ , ou  $-(C_{1-6} \text{ alquilenos})-OC(O)-(C_{1-6} \text{ alcóxi})$ , pode agir como como pró-fármaco. Em tais exemplos, um composto ativo em que  $R^1$  é H é

gerado na hidrólise de éster após a administração a um indivíduo. R<sup>1</sup> e R<sup>5</sup> podem incluir também porções de pró-fármaco nos compostos da presente descrição incluindo, porém não limitados a, carbonato clivável, carbamato, anidrido, e porções de dissulfeto.

[00129] **[0070]** Os compostos fornecidos aqui podem ser também substituídos. Em geral, o termo “substituído”, se precedido pelo termo “opcionalmente” ou não, significa que um ou mais hidrogênios da porção designada são substituídos com um substituinte adequado. A menos que de outro modo indicado, um grupo “opcionalmente substituído” pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais do que uma posição em qualquer estrutura determinada pode ser substituída com mais do que um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode ser igual ou diferente em cada posição. As combinações de substituintes são geralmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo “estável”, como usado aqui, refere-se aos compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir sua produção, detecção, e, em certas modalidades, sua recuperação, purificação, e uso para um ou mais dos propósitos descritos aqui.

[00130] **[0071]** Os substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo “opcionalmente substituído” são independentemente halogênio;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\alpha$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\alpha$ ;  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\alpha$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\alpha$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\alpha)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\alpha$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}$ fenila, cuja fenila pode ser substituída com R<sup>α</sup>;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ fenila, cuja fenila pode ser substituída com R<sup>α</sup>;  $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenila, cuja fenila pode ser substituída com R<sup>α</sup>;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ piridila, cuja piridila pode ser substituída com R<sup>α</sup>;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{N}_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\alpha)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{C}(\text{O})\text{R}^\alpha$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{C}(\text{S})\text{R}^\alpha$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\alpha_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\alpha_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\alpha$ ;

$-N(R^\alpha)N(R^\alpha)C(O)R^\alpha$ ;  $-N(R^\alpha)N(R^\alpha)C(O)NR^\alpha_2$ ;  $-N(R^\alpha)N(R^\alpha)C(O)OR^\alpha$ ;  
 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\alpha$ ;  $-C(S)R^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\alpha_3$ ;  
 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\alpha$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-SC(S)SR^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\alpha$ ;  
 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\alpha_2$ ;  $-C(S)NR^\alpha_2$ ,  $-C(S)SR^\alpha$ ;  $-SC(S)SR^\alpha$ ,  
 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\alpha_2$ ;  $-C(O)N(OR^\alpha)R^\alpha$ ;  $-C(O)C(O)R^\alpha$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\alpha$ ;  
 $-C(NOR^\alpha)R^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\alpha$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\alpha$ ;  
 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\alpha$ ;  $-S(O)_2NR^\alpha_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\alpha$ ;  $-N(R^\alpha)S(O)_2NR^\alpha_2$ ;  
 $-N(R^\alpha)S(O)_2R^\alpha$ ;  $-N(OR^\alpha)R^\alpha$ ;  $-C(NH)NR^\alpha_2$ ;  $-P(O)_2R^\alpha$ ;  $-P(O)R^\alpha_2$ ;  
 $-OP(O)R^\alpha_2$ ;  $-OP(O)(OR^\alpha)_2$ ;  $SiR^\alpha_3$ ;  $-(C_{1-4}$  linear ou ramificado)alquileno)O-N(R<sup>α</sup>)<sub>2</sub>; ou  $-(C_{1-4}$  linear ou ramificado)alquileno)C(O)O-N(R<sup>α</sup>)<sub>2</sub>. Cada R<sup>α</sup> é independentemente hidrogênio; C<sub>1-6</sub> alquila, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph; -CH<sub>2</sub>-(heteroarila de 5 a 6 membros); C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>6-10</sub> arila; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros; e cada R<sup>α</sup> pode ser também substituído como descrito abaixo.

[00131] **[0072]** Os substituintes monovalentes adequados em R<sup>α</sup> são independentemente halogênio,  $-(CH_2)_{0-2}R^\beta$ ;  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ;  $-(CH_2)_{0-2}OR^\beta$ ;  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\beta)_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\beta$ ;  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ;  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\beta$ ;  $-(CH_2)_{0-2}SR^\beta$ ;  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ;  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ;  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\beta$ ;  $-(CH_2)_{0-2}NR^\beta_2$ ;  $-NO_2$ ;  $SiR^\beta_3$ ;  $-OSiR^\beta_3$ ;  $-C(O)SR^\beta$ ;  $-(C_{1-4}$  linear ou ramificado)alquileno)C(O)OR<sup>β</sup>; ou  $-SSR^\beta$ ; em que cada R<sup>β</sup> é independentemente selecionado de C<sub>1-4</sub> alquila, -CH<sub>2</sub>Ph; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph; C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>6-10</sub> arila; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros. Os substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de R<sup>α</sup> incluem =O e =S.

[00132] **[0073]** Os substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de um grupo “opcionalmente substituído” incluem o seguinte: =O; =S; =NNR<sup>γ</sup><sub>2</sub>; =NNHC(O)R<sup>γ</sup>; =NNHC(O)OR<sup>γ</sup>; =NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>γ</sup>; =NR<sup>γ</sup>; =NOR<sup>γ</sup>;  $-O(C(R^\gamma)_2)_{2-3}O-$ ; ou  $-S(C(R^\gamma)_2)_{2-3}S-$ ; em que cada ocorrência independente de R<sup>γ</sup> é selecionada de hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila, que pode ser substituída como definido acima; C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>6-10</sub> arila; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros. Os substituintes divalentes adequados que são ligados a carbonos substituíveis vicinais de um grupo “opcionalmente substituído” incluem: -O(CR<sup>β</sup>)<sub>2-3</sub>O-; em que cada ocorrência independente de R<sup>β</sup> é selecionada de hidrogênio; C<sub>1-6</sub> alquila que pode ser substituída como definido abaixo; C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>6-10</sub> arila; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros.

[00133] **[0074]** Os substituintes adequados no grupo alquila de R<sup>γ</sup> incluem halogênio; -R<sup>δ</sup>; -OH; -OR<sup>δ</sup>; -CN; -C(O)OH; -C(O)OR<sup>δ</sup>; -NH<sub>2</sub>; -NHR<sup>δ</sup>; -NR<sup>δ</sup><sub>2</sub>; ou -NO<sub>2</sub>; em que cada R<sup>δ</sup> é independentemente C<sub>1-4</sub> alquila, -CH<sub>2</sub>Ph; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros.

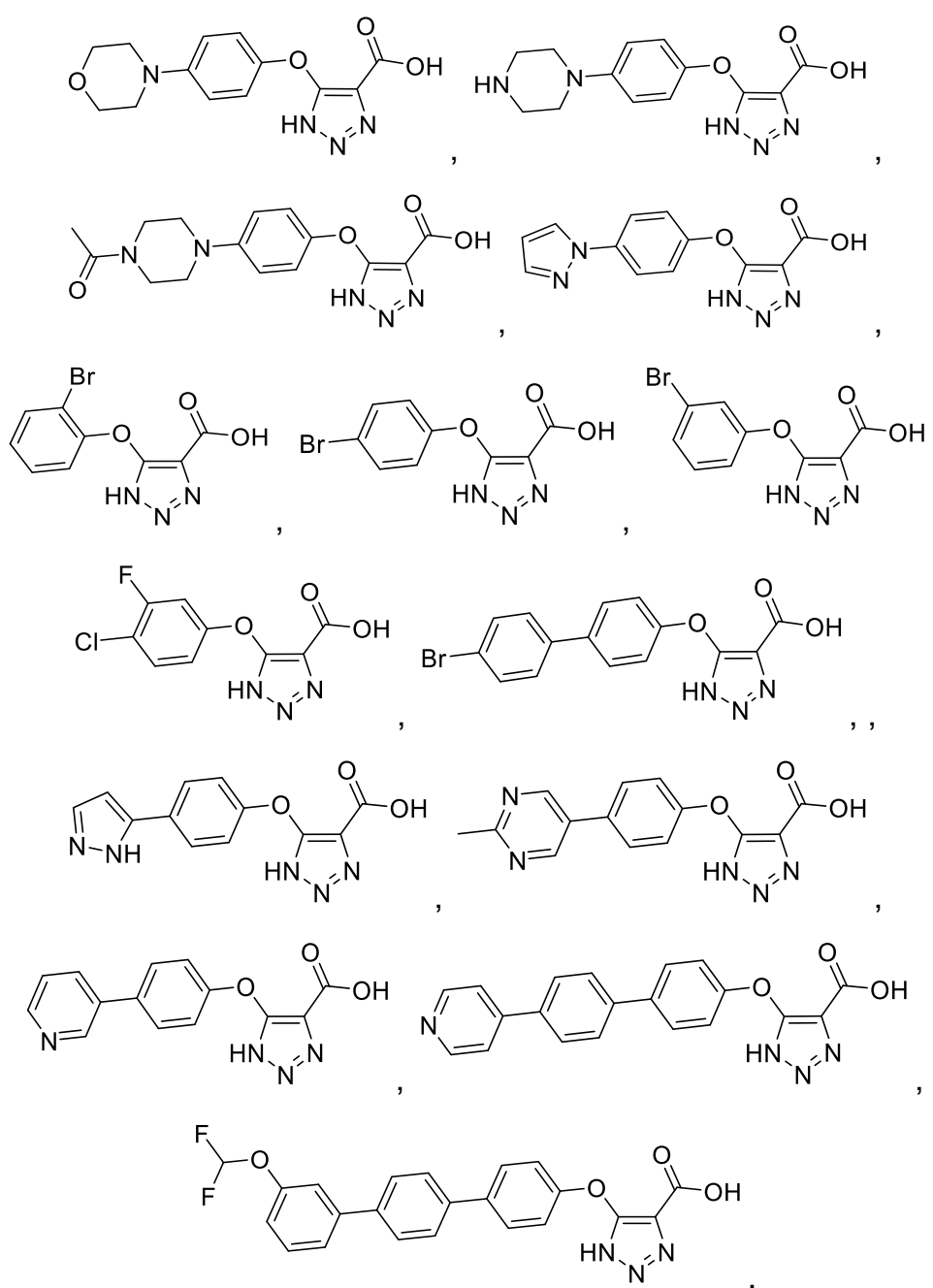
[00134] **[0075]** Os substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo “opcionalmente substituído” incluem -R<sup>ε</sup>; -NR<sup>ε</sup><sub>2</sub>; -C(O)R<sup>ε</sup>; -C(O)OR<sup>ε</sup>; -C(O)C(O)R<sup>ε</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>ε</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>ε</sup>; -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>ε</sup><sub>2</sub>; -C(S)NR<sup>ε</sup><sub>2</sub>; -C(NH)NR<sup>ε</sup><sub>2</sub>; ou -N(R<sup>ε</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>ε</sup>; em que cada R<sup>ε</sup> é independentemente hidrogênio; C<sub>1-6</sub> alquila que pode ser substituída como definido abaixo; C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>6-10</sub> arila; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros.

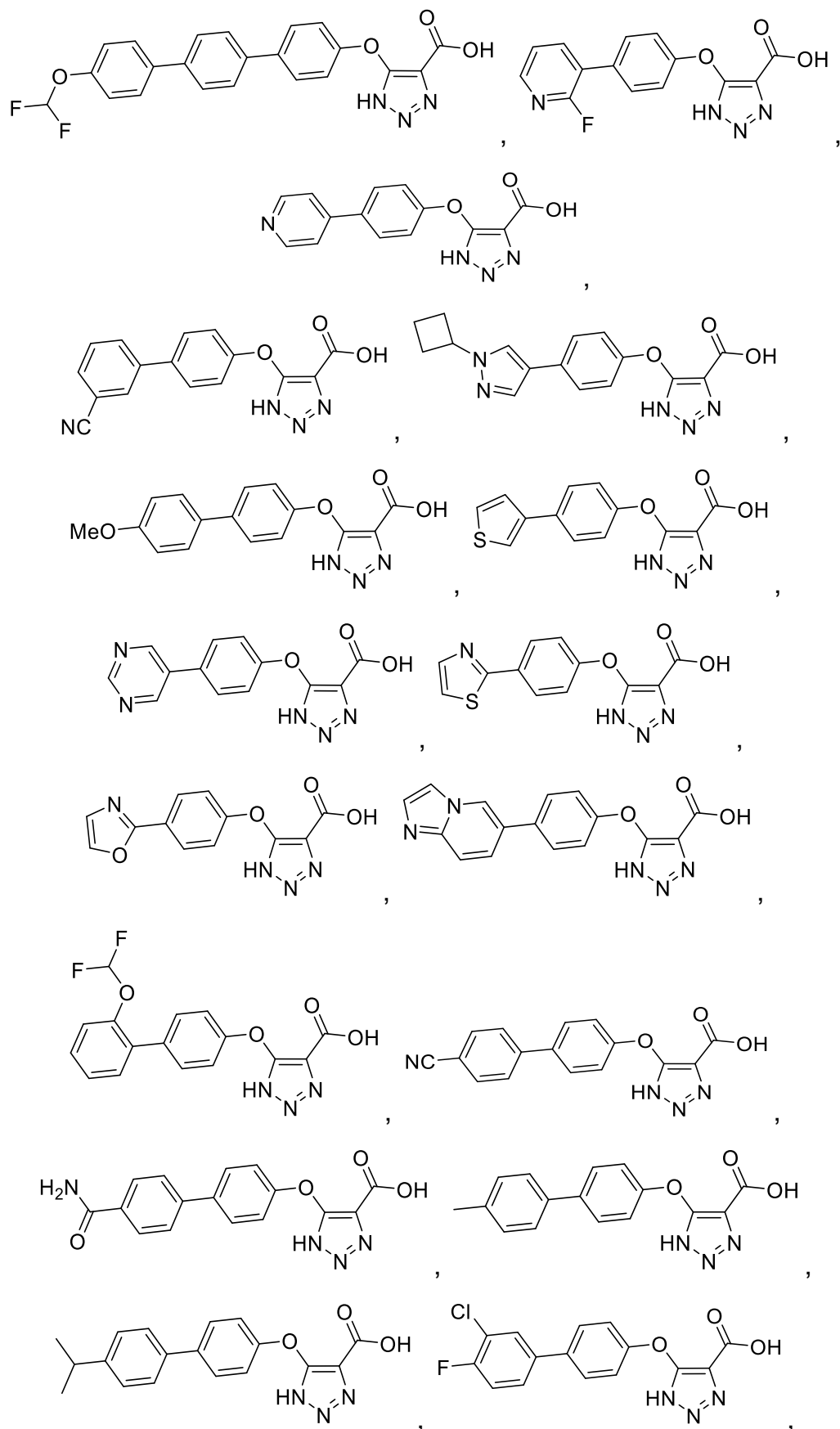
[00135] **[0076]** Os substituintes adequados no grupo alquila de R<sup>ε</sup> são independentemente halogênio; -R<sup>δ</sup>; -OH; -OR<sup>δ</sup>; -CN; -C(O)OH; -C(O)OR<sup>δ</sup>; -NH<sub>2</sub>; -NHR<sup>δ</sup>; -NR<sup>δ</sup><sub>2</sub>; ou -NO<sub>2</sub>; em que cada R<sup>δ</sup> é independentemente C<sub>1-4</sub> alquila, -CH<sub>2</sub>Ph; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph; C<sub>6-10</sub> arila; heterociclila de 4 a 10 membros; ou heteroarila de 6 a 10 membros.

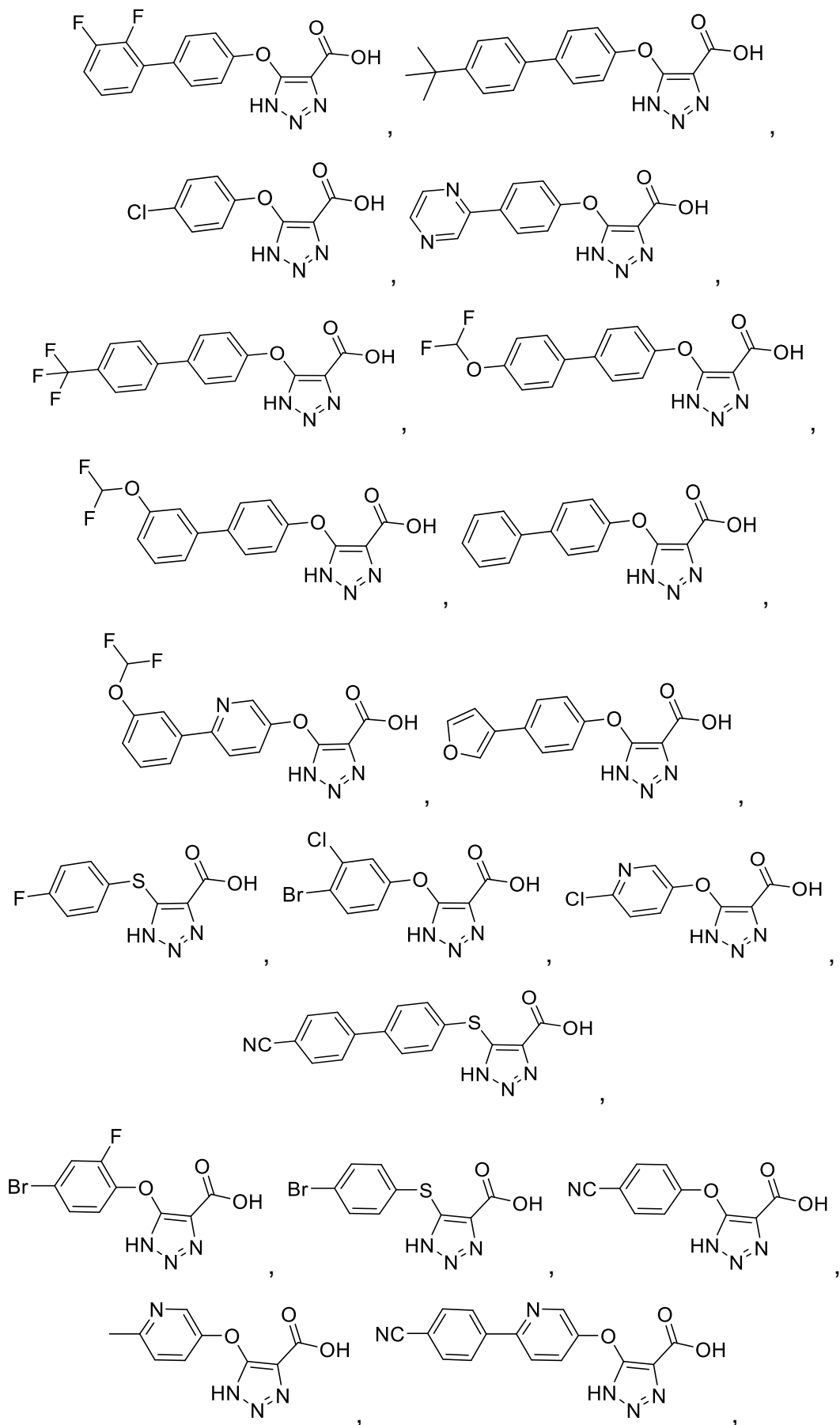
[00136] **[0077]** Em alguns casos, “substituído” pode referir-se à substituição de um átomo de hidrogênio com um substituinte como descrito aqui. Entretanto, “substituído”, como usado aqui, não abrange substituição e/ou alteração de um grupo funcional fundamental pelo

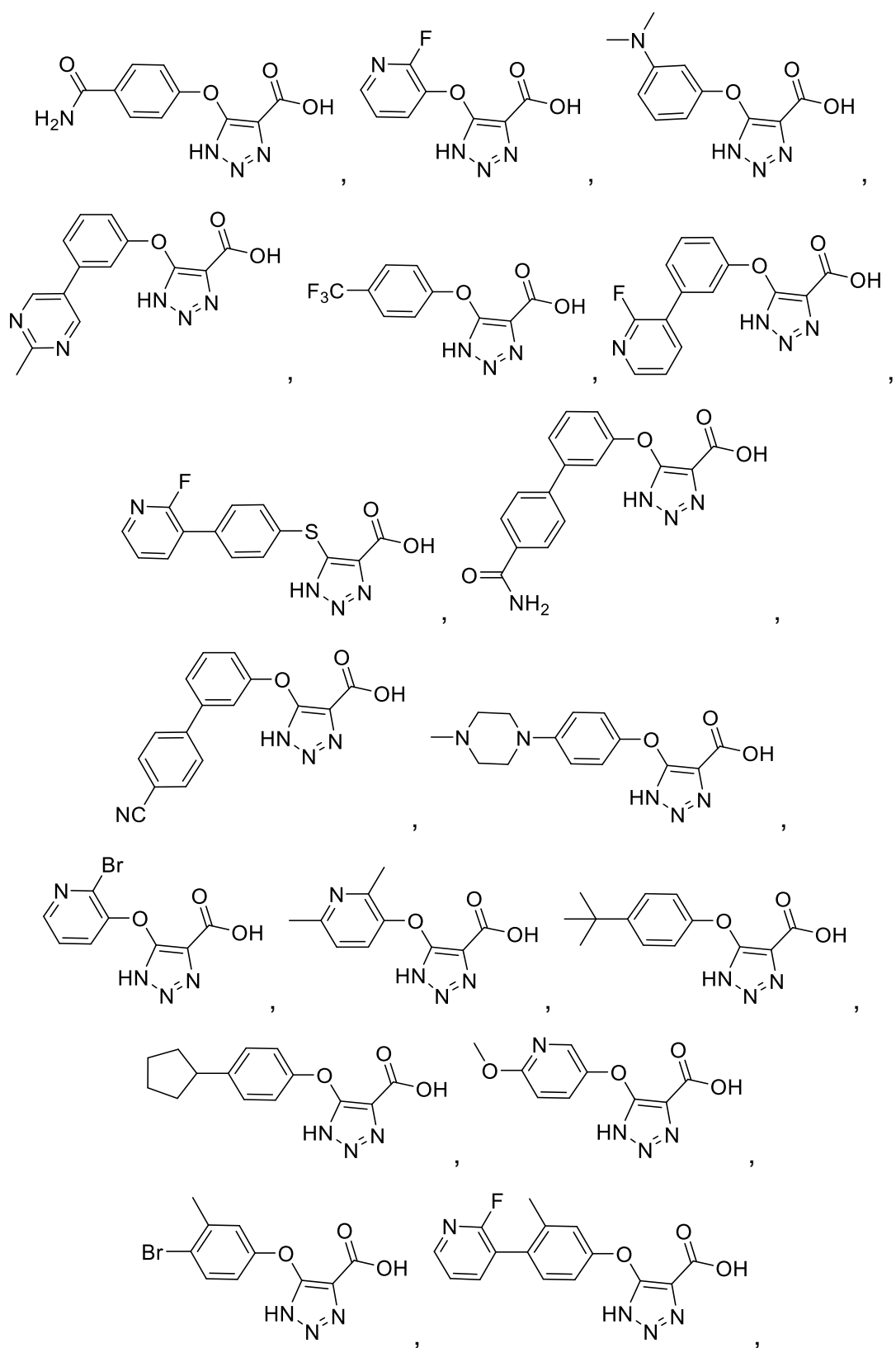
qual uma molécula é identificada, por exemplo, de tal forma que o grupo funcional “substituído” torne-se, por meio da substituição, um grupo funcional diferente. Por exemplo, um grupo “fenila substituída” deve ainda compreender a porção fenila e não pode ser modificado por substituição, nesta definição, para se tornar, por exemplo, um grupo ciclo-hexila.

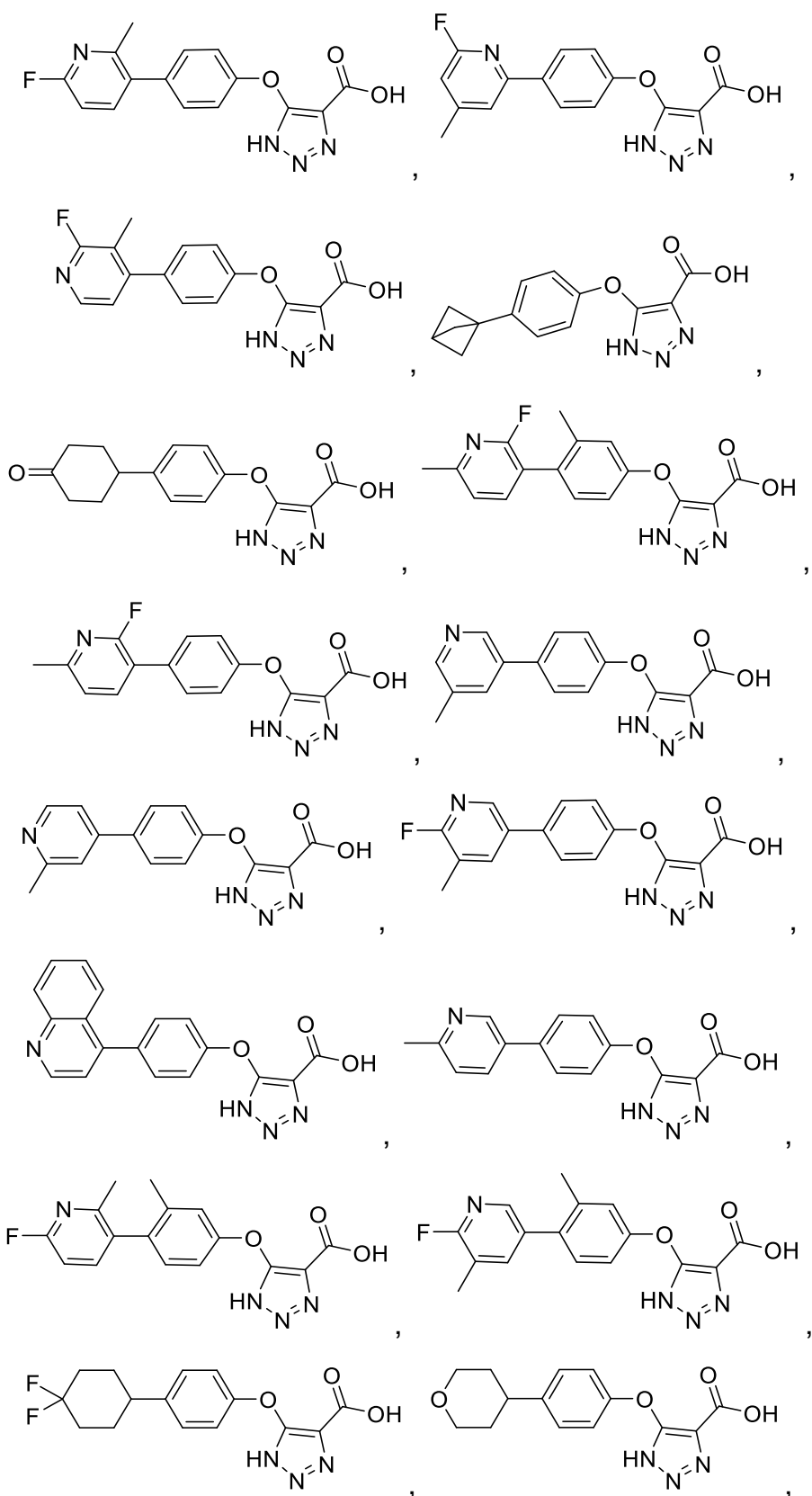
[00137] **[0078]** Em algumas modalidades, o composto é selecionado de

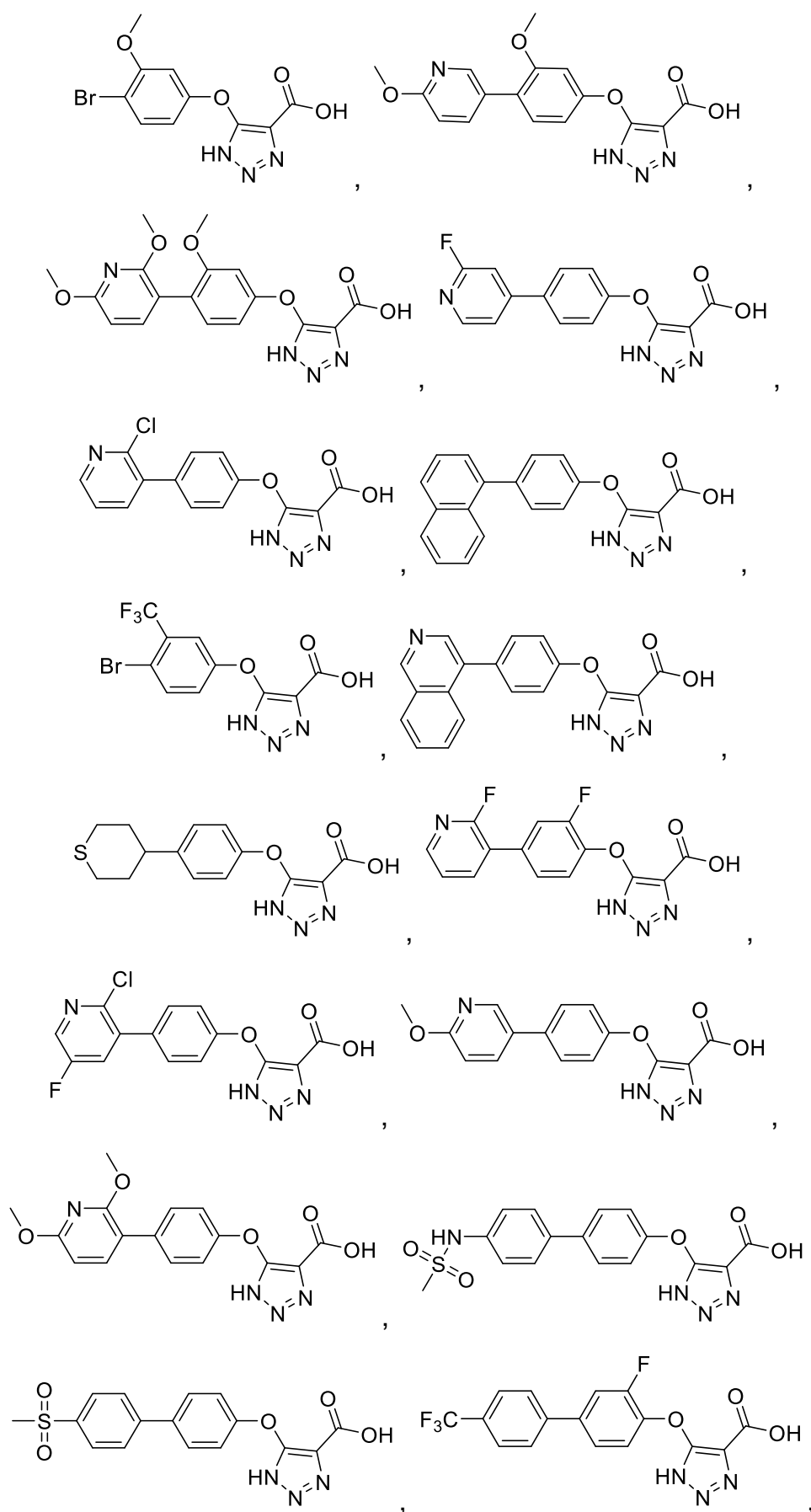


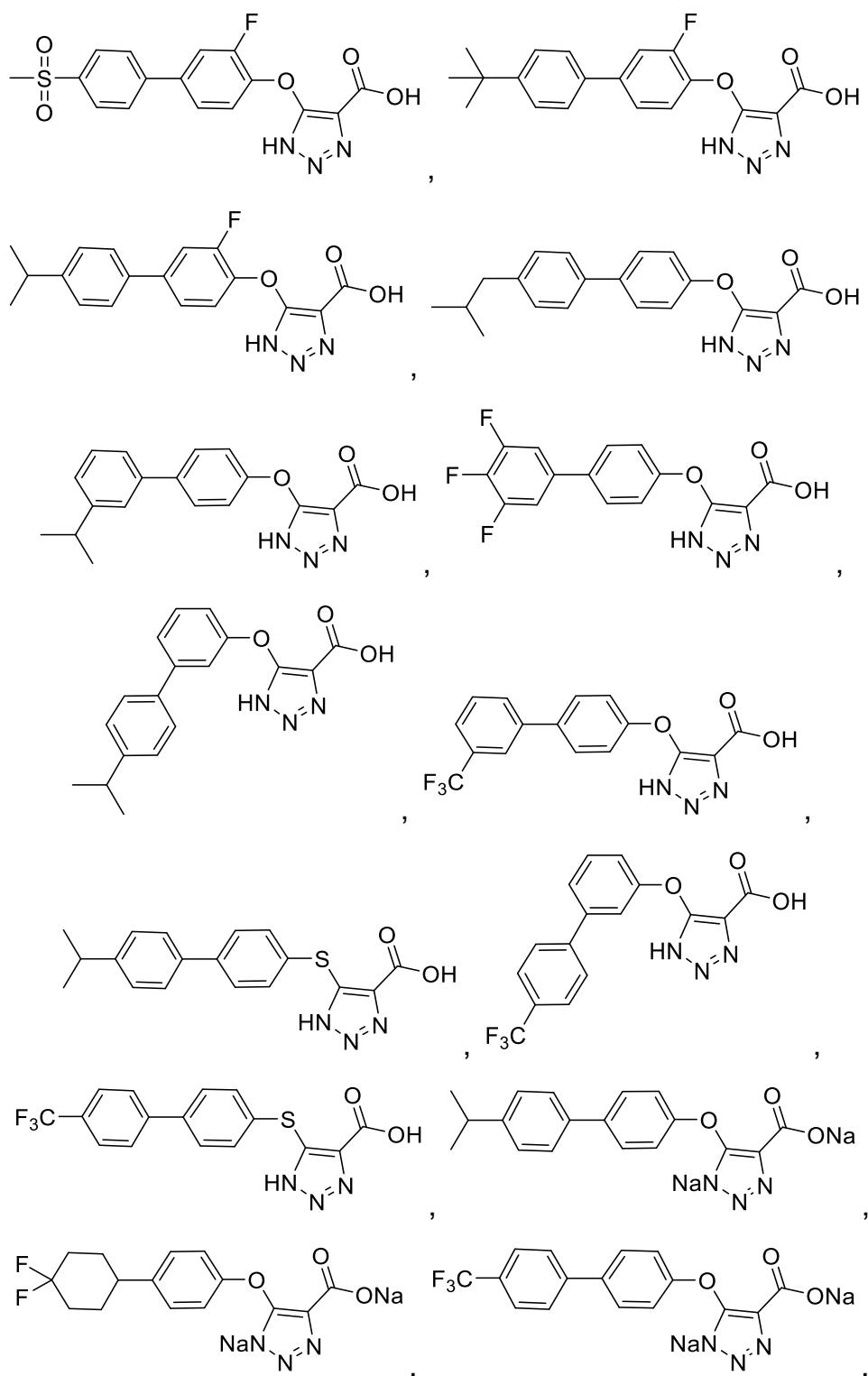


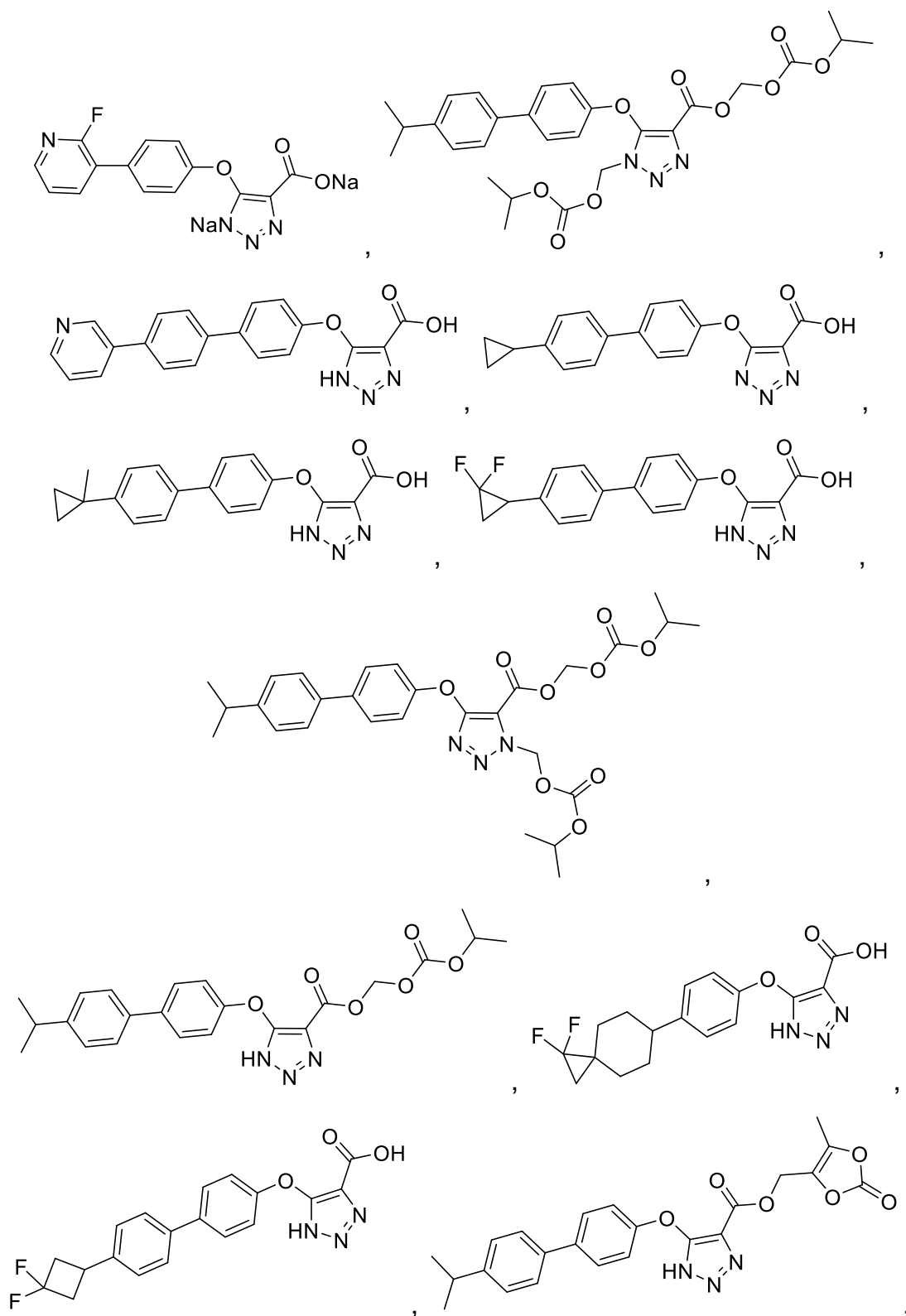


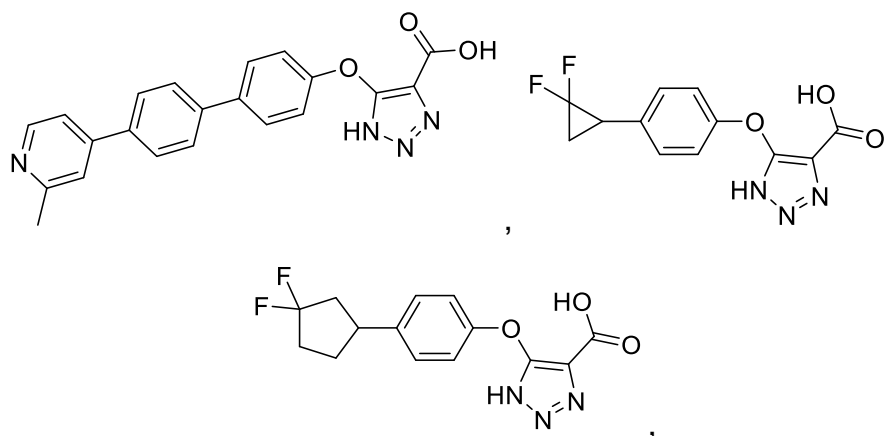












[00138] e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[00139] **[0079]** Os compostos podem ser preparados usando os métodos descritos aqui e modificações de rotina dos mesmos, que serão evidentes devido à descrição aqui e aos métodos bem conhecidos na técnica. Os métodos sintéticos convencionais e bem conhecidos podem ser usados além das rotinas descritas abaixo. A síntese de compostos típicos descritos aqui pode ser realizada como descrita nos exemplos seguintes. Se disponíveis, os reagentes podem ser comprados comercialmente, por exemplo, de Sigma Aldrich ou outros fornecedores químicos. Apreciar-se-á que quando as condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, relações molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processo podem também ser usadas, a menos que de outro modo estabelecido. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes ou solvente particulares usados, porém tais condições podem ser determinadas por alguém versado na técnica por procedimento de otimização de rotina.

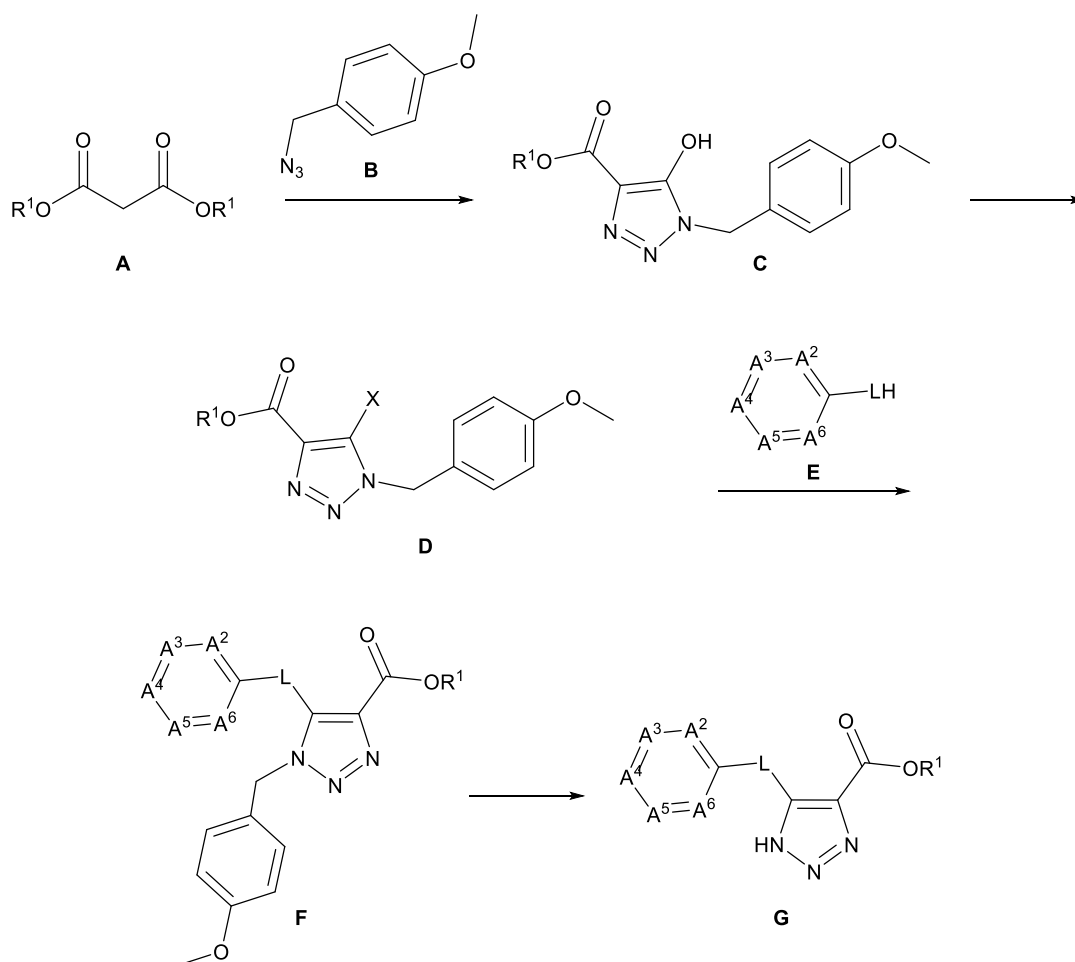
[00140] **[0080]** Além disso, como será evidente para aqueles versados na técnica, os grupos de proteção convencionais podem ser necessários para prevenir certos grupos funcionais de sofrerem reações indesejadas. Os grupos de proteção adequados para vários grupos funcionais bem como condições adequadas para proteção e desproteção de grupos funcionais particulares são bem conhecidos na

técnica. Por exemplo, vários grupos de proteção são descritos em Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, e referências citadas aqui.

[00141] **[0081]** Os materiais de partida para a as reações seguintes são geralmente compostos conhecidos ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos, incluindo modificações dos mesmos. Por exemplo, muitos dos materiais de partida são disponíveis a partir de fornecedores comerciais tais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin,, Estados Unidos da América), Bachem (Torrance, California,, Estados Unidos da América), Emka-Chemie or Sigma (St. Louis, Missouri,, Estados Unidos da América). Outros podem ser preparados por procedimentos ou modificações óbvias dos mesmos, descritas em textos de referência padrão tais como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volumes 1 a 15 (John Wiley, e Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 a 5, e Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volumes 1 a 40 (John Wiley, e Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, e Sons, 5ª Edição, 2001), e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

[00142] **[0082]** Como mostrado no Esquema 1, o éster dicarboxílico (A) pode ser reagido com uma azida de alquila (B) para formar triazol substituído por hidróxi (B). A conversão subsequente em triazol substituído por haleto (D) e a substituição com fenol ou tiofenol (E) fornecem triazol protegido (F). O triazol pode ser desprotegido para fornecer produto de éster (G), por exemplo, em que R<sup>1</sup> é um grupo alquila ou grupo arilalquila, que pode em seguida ser hidrolisado para formar o produto de ácido correspondente, em que R<sup>1</sup> é H.

### **Esquema 1**

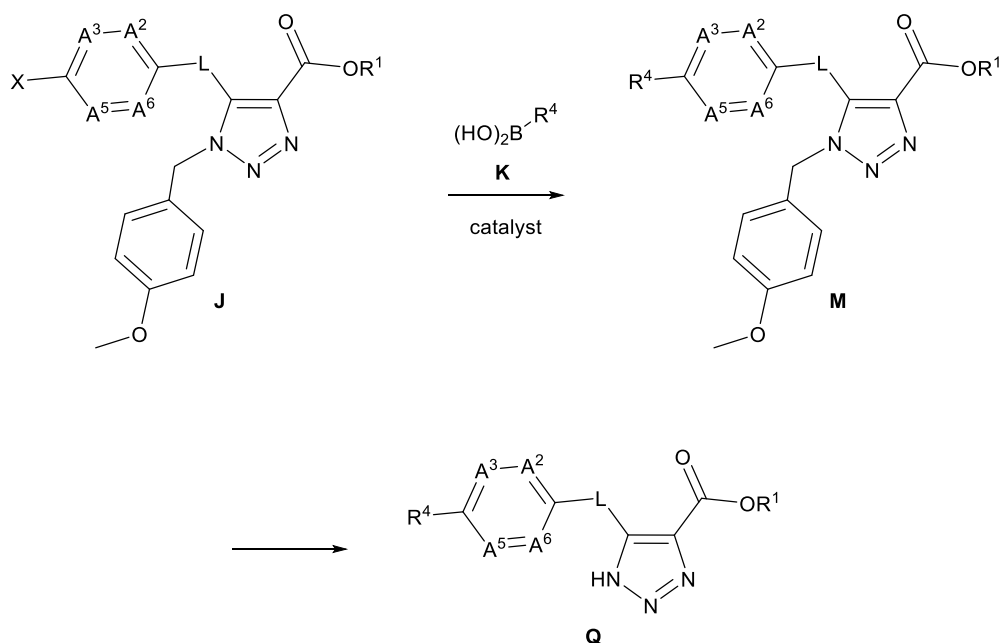


[00143] **[0083]** Outra rotina para a preparação de compostos de acordo com a Fórmula I é representada no Esquema 2. Um triazol substituído por haloarila (J) pode ser reagido com um ácido borônico substituído por  $R^4$  (K) na presença de um catalisador organometálico (por exemplo, um catalisador de paládio tal como [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)) sob condições de reação tipo Suzuki para fornecer triazol protegido (M). O triazol pode ser desprotegido para fornecer produto de éster (Q), por exemplo, em que  $R^1$  é um grupo alquila ou grupo arilalquila, que pode em seguida ser hidrolisado para formar o produto de ácido correspondente, em que  $R^1$  é H.

[00144] **[0084]** Alternativamente, triazol substituído por haloarila (J) pode ser convertido no pinacolborano correspondente (U) como mostrado no Esquema 3. O acoplamento com um haleto substituído

por R<sup>4</sup> (V) pod eem seguida ser conduzido usando um catalisador de paládio ou outro catalisador adequado para fornecer triazol protegido (Y). O triazol pode ser desprotegido para fornecer produto de éster (Z), por exemplo, em que R<sup>1</sup> é um grupo alquila ou grupo arilalquila, que pode em seguida ser hidrolisado para formar o produto de ácido correspondente, em que R<sup>1</sup> é H.

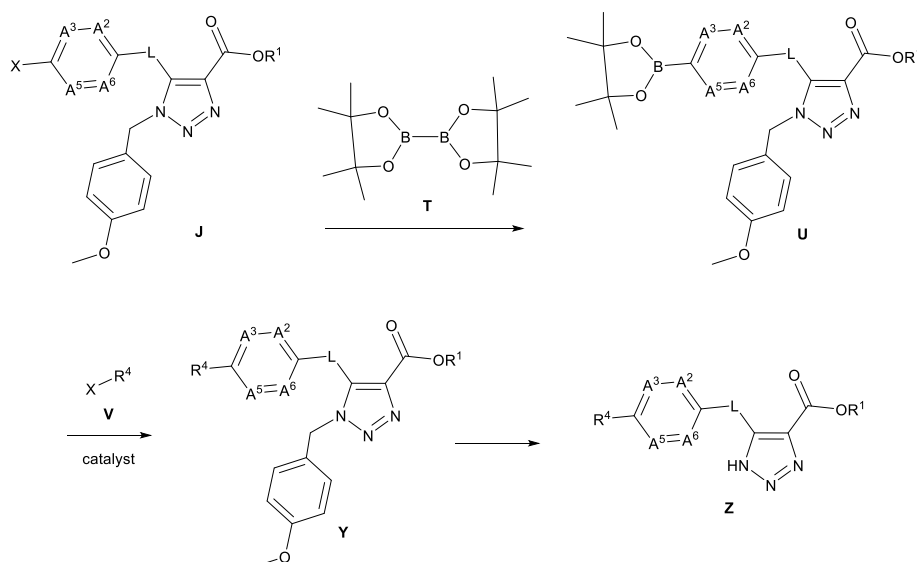
## Esquema 2



## Legenda da Figura:

catalisador.

## Esquema 3



**Legenda da Figura:**

catalisador.

**IV. Composições Farmacêuticas**

[00145] **[0085]** São também fornecidas composições farmacêuticas contendo os compostos como descritos aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, ou Fórmula II) e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia e liberação de fármaco. Em geral, os métodos de preparação das composições incluem a etapa de conduzir o ingrediente ativo em associação com um veículo contendo um ou mais ingredientes acessórios. As composições farmacêuticas são são tipicamente preparadas uniformemente e intimamente conduzindo o ingrediente ativo em associação com um veículo líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou ambos, e em seguida, se necessário, modelando o produto na formulação desejada. As composições podem ser convenientemente preparadas e/ou embaladas em forma de dosagem unitária.

[00146] **[0086]** As composições farmacêuticas podem ser na forma de soluções e suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis. As preparações injetáveis estéreis podem ser formuladas usando veículos parenteralmente não tóxicos, incluindo água, solução de Ringer, e solução de cloreto de sódio isotônica, e solventes aceitáveis tais como 1,3-butano diol. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, tal como ácido oleico, encontram uso nas preparação de produtos injetáveis.

[00147] **[0087]** As suspensões aquosas contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem, porém não são limitados a: agentes de suspensão tais como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, oleagino-propilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes umectantes e dispersantes tais como lecitina, estearato de polioxietileno, e mono-oleato de polietileno sorbitano; e preservativos tais como etila, *n*-propila, e *p*-hidróxibenzoato.

[00148] **[0088]** As suspensões oleaginosas podem ser formuladas suspendendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de côco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

[00149] **[0089]** Os pós e grânulos dispersíveis (adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água) podem conter o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão, agente umectante, agente de suspensão, ou combinações dos mesmos. Os excipientes adicionais podem também estar presentes.

[00150] **[0090]** As composições farmacêuticas da invenção podem também ser na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, for exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Os agentes emulsificantes podem ser gomas de ocorrência natural, tal como goma de acácia ou goma de tragacanto; fosfolípídeos de ocorrência natural, tal como lecitina de sódio; ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tal como mono-oleato de sorbitano; e os produtos de condensação de

referidos ésteres parciais com óxido de etileno, tais como polioxietileno mono-oleato de sorbitano.

[00151] **[0091]** As composições farmacêuticas contendo inibidores de GO podem também ser em uma forma adequada para uso oral. As composições adequadas para administração oral incluem, porém não são limitadas a, comprimidos, trociscos, lozangos, suspensões aquosas ou oleaginosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas dura sou macias, xaropes, elixirs, soluções, emplastros bucais, géis orais, gomas de mascar, comprimidos comestíveis, pós efervescentes, e comprimidos efervescentes. As composições para administração oral podem ser formuladas de acordo com qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica. Tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados de agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração, antioxidantes, e agentes preservativos para fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis.

[00152] **[0092]** Os comprimidos geralmente contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos, incluindo: diluentes inertes, tais como celulose, dióxido de silício, óxido de alumínio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, glicose, manitol, sorbitol, lactose, fosfato de cálcio, e fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho e ácido algínico; agentes de ligação, tais como polivinilpirrolidona (PVP), celulose, polietileno glicol (PEG), amido, gelatina, e acácia; e agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, e talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou revestidos, entericamente ou de outro modo, por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, fornecer uma ação prolongada durante um período maior. Por exemplo, um material de retardamento de tempo tal como

monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Os comprimidos podem também ser revestidos com uma membrana semipermeável e osmogentes poliméricos opcionais de acordo com técnicas conhecidas para formar composições de bomba osmótica para liberação controlada.

[00153] **[0093]** As composições para administração oral podem ser formuladas como cápsulas de gelatina duras em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente inerte (tal como carbonato, fosfato de cálcio, ou caulim), ou como cápsulas de gelatina macias em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo (tal como óleo de amendo, parafina líquida, ou óleo de oliva).

[00154] **[0094]** A liberação transdérmica de inibidores de GO pode ser realizada por meio de emplastos iontoforéticos e similares. O composto pode também ser administrado na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando-se o fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas ordinárias, porém líquido na temperatura retal e, conseqüentemente, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacão e polietileno glicóis.

[00155] **[0095]** Em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui um inibidor de GO como descrito aqui e um ou mais agentes ativos adicionais para tratamento de cálculos renais. Os exemplos de tais agentes ativos incluem, porém não são limitados a, tiazidas (por exemplo, bendroflumetiazida, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, politiazida, e similares); sais de citrato (por exemplo, citrato de sódio, citrato de potássio, e similares); sais de fosfato (por exemplo, fosfato de monopotássio, fosfato de dipotássio, e similares); compostos de vitamina B<sub>6</sub> (por exemplo, piridoxina, piridoxal, piridoxamina, e

similares); compostos de tiol de ligação de cistina (por exemplo,  $\alpha$ -mercaptopropionilglicina, D-penicilamina, captopril, e similares); inibidores de xantina oxidase análogos de purina (por exemplo, alopurinol, oxipurinol, e similares); e outros inibidores de xantina oxidase (por exemplo, febuxostato, topiroxostato, e similares).

#### **V. Métodos para tratamento de PH1 e cálculos renais**

[00156] [0096] Os compostos de Fórmula I (por exemplo, os compostos de Fórmula Ia) e Fórmula II são úteis como inibidores de glicolato oxidase, e os métodos para inibição de glicolato oxidase são também fornecidos aqui. Os métodos incluem por em contato a glicolato oxidase com um composto de acordo com a Fórmula I (por exemplo, um composto de Fórmula Ia) ou Fórmula II em um paciente com necessidade do mesmo. A inibição de glicolato oxidase geralmente inclui colocar em contato a glicolato oxidase com uma quantidade do composto suficiente para reduzir a atividade da glicolato oxidase em comparação com a atividade da glicolato oxidase na ausência do composto. Por exemplo, colocar em contato a glicolato oxidase com um composto de acordo com a Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, ou Fórmula II pode resultar em cerca de 1% a cerca de 99% de inibição de glicolato oxidase (isto é, a atividade de glicolato oxidase inibida varia de 99% a 1% da atividade de glicolato oxidase na ausência do do composto). O nível de inibição de glicolato oxidase pode variar de cerca de 1% a cerca de 10%, ou de cerca de 10% a cerca de 20%, ou de cerca de 20% a cerca de 30%, ou de cerca de 30% a cerca de 40%, ou de cerca de 40% a cerca de 50%, ou de cerca de 50% a cerca de 60%, ou de cerca de 60% a cerca de 70%, ou de cerca de 70% a cerca de 80%, ou de cerca de 80% a cerca de 90%, ou de cerca de 90% a cerca de 99%. O nível de inibição de glicolato oxidase pode variar de cerca de 5% a cerca de 95%, ou de cerca de 10% a cerca de 90%, ou de cerca de 20% a cerca de 80%,

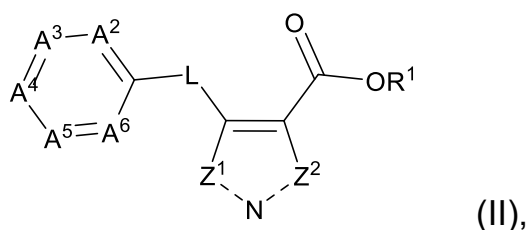
ou de cerca de 30% a cerca de 70%, ou de cerca de 40% a cerca de 60%. Em algumas modalidades, colocar em contato a glicolato oxidase com um composto como descrito aqui resultará em inibição de glicolato oxidase completa (isto é, 100%).

[00157] **[0097]** Em hiperoxalúria primária tipo I (PH1), a mutação de alanina-glicosilato transaminato (AGT) rompe a série de reações de desintoxicação de glioxilato. A mutação de AGT previne a AGT de converter glioxilato em piruvato, e o acúmulo resultante de glioxilato resulta em níveis maiores de oxalato e cálculos renais contendo oxalato. A glicolato oxidase (GO) é uma enzima hepática peroxissomal que catalisa a oxidação de glicolato para glioxilato, o substrato de AGT. Tal como, a GO desempenha um papel fundamental na produção de glioxilato, ao mesmo tempo em que a AGT desempenha um papel fundamental na desintoxicação de glioxilato. A presente invenção fornece compostos e métodos para tratamento de PH1 alvejando a GO, a fonte do substrato de AGT. Os inibidores de GO como descrito aqui podem reduzir os níveis de glioxilato em pacientes de PH1, desse modo, compensando a incapacidade da AGT mutante – localizada a jusante da GO na série de reações de desintoxicação de glioxilato- de metabolizar o glioxilato e prevenir o acúmulo prejudicial de oxalato.

[00158] **[0098]** Além disso, são fornecidos os métodos para tratamento de hiperoxalúria primária (PH1). A PH1 tem uma prevalência de 1 a 3 indivíduos por milhão e uma incidência de 1 a 9: 100.000 nascidos vivos por ano na Europa [Salido, *supra*]. A PH1 é causada por mutações do gene que codifica a enzima peroxissomal AGT, que deixa de desintoxicar o glioxilato e leva a um aumento acentuado da Síntese de oxalato pelo fígado. Na PH1, o oxalato urinário excretado (UOx) é elevado, levando à produção de cristais de oxalato de cálcio insolúveis (CaOx) que t

Endem a se precipitar primariamente no rim, formando cálculos renais e nefrocalcinose difusa [Kaufman, *supra*]. Isto prejudice a função renal que prograde para doença renal terminal (ESRD). Uma vez que a função renal declina para uma taxa de filtração glomerular (GFR) abaixo de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a quantidade de oxalato produzida pelo fígado não pode mais ser limpa pelos rins, levando à deposição sistêmica de CaOx (oxalose). Os primeiros sintomas de PH1 incluem hematuria, dor abdominal, passage de um cálculo, ou infecções repetidas do trato urinário. O diagnóstico inicial é com base em descobertas clínicas e sonográficas, e avaliação de UOx. A avaliação da atividade de AGT em uma biópsia de fígado e/ou análise de DNA é requerida para confirmar um diagnóstico de PH1 e iniciar o tratamento conservador (alta ingestão de líquido, piridoxina, inibidores de cristalização de CaOx), destinado a manter a função renal. O tratamento mais eficaz para PH1 é o transplante de fígado (LTx), sozinho (preventivo) ou combinado com o transplante de rim [Cochat, *et al.* (2012) *Nephrol Dial Transplant.* 27: 1729].

[00159] **[0099]** Em algumas modalidades, os métodos para tratamento de PH1 incluem administração de um composto de acordo com a Fórmula I como descrito acima (por exemplo, um composto de Fórmula Ia), um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo o composto ou sal a um indivíduo com necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos incluem administração de um composto de acordo com a Fórmula II:



[00160] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00161] L é selecionado de O e S;

- [00162]  $A^2$  é selecionado de  $CR^2$  e N;
- [00163]  $A^3$  é selecionado de  $CR^3$  e N;
- [00164]  $A^4$  é selecionado de  $CR^4$  e N;
- [00165]  $A^5$  e  $A^6$  são independentemente selecionados de CH e N;
- [00166] a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação dupla,  $Z^1$  é N, a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação única, e  $Z^2$  é  $NR^5$ ;  
ou
- [00167] a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação única,  $Z^1$  é  $NR^5$ , a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação dupla, e  $Z^2$  é N;
- [00168]  $R^1$  é selecionado de H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);
- [00169]  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados de H e halogênio;
- [00170]  $R^4$  é selecionado de H, halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;
- [00171]  $R^4$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ ; e
- [00172] cada  $R^{4a}$  é independentemente selecionado de  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquinila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{3-8}$  halocicloalquila,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{7-18}$  arilalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)R^b$ , e  $-OC(O)R^b$ ;
- [00173] cada  $R^a$  é independentemente selecionado de H e  $C_{1-6}$  alquila, e
- [00174] cada  $R^b$  é independentemente selecionado de  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  alcóxi;
- [00175]  $R^5$  é selecionado de H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{2-7}$  acila,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila),

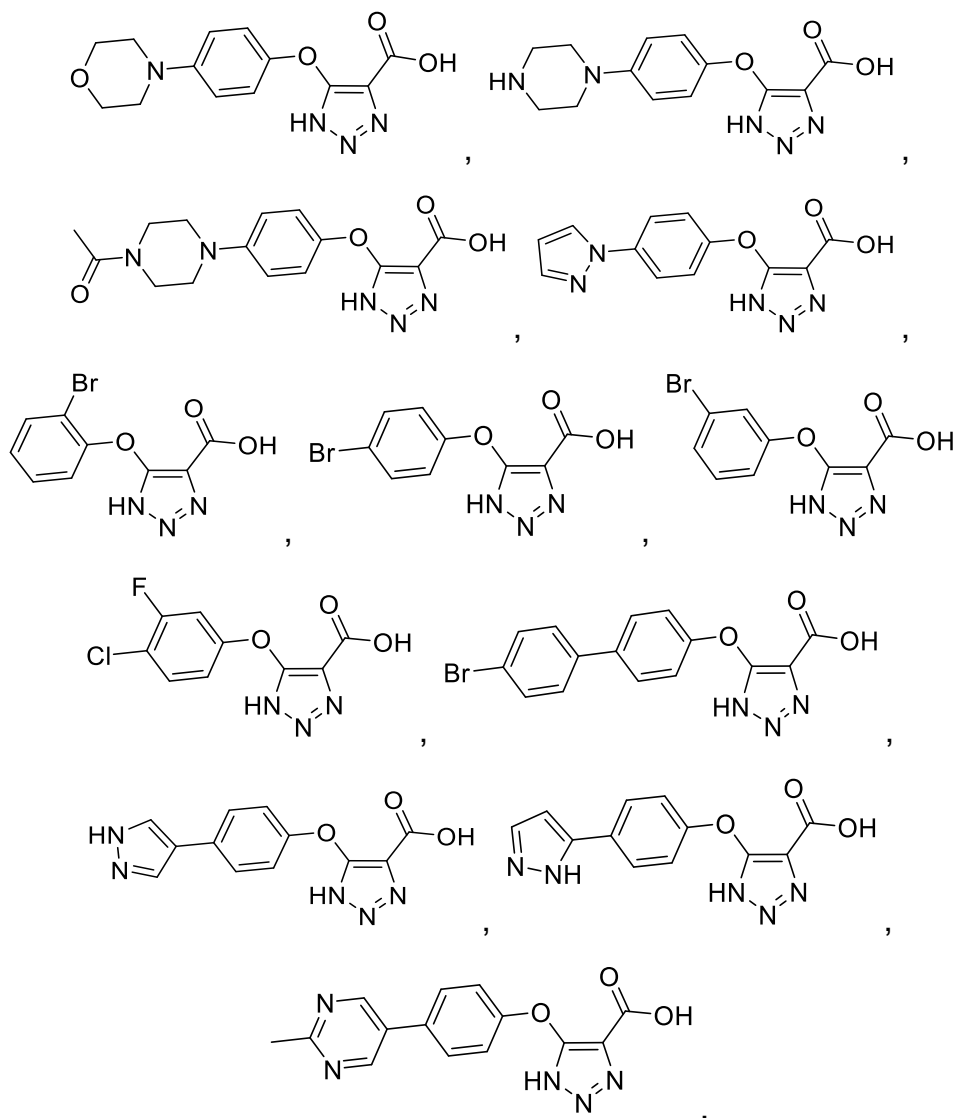
e  $-(C_{1-6} \text{ alquileno})-OC(O)-(C_{1-6} \text{ alcóxi})$ ;

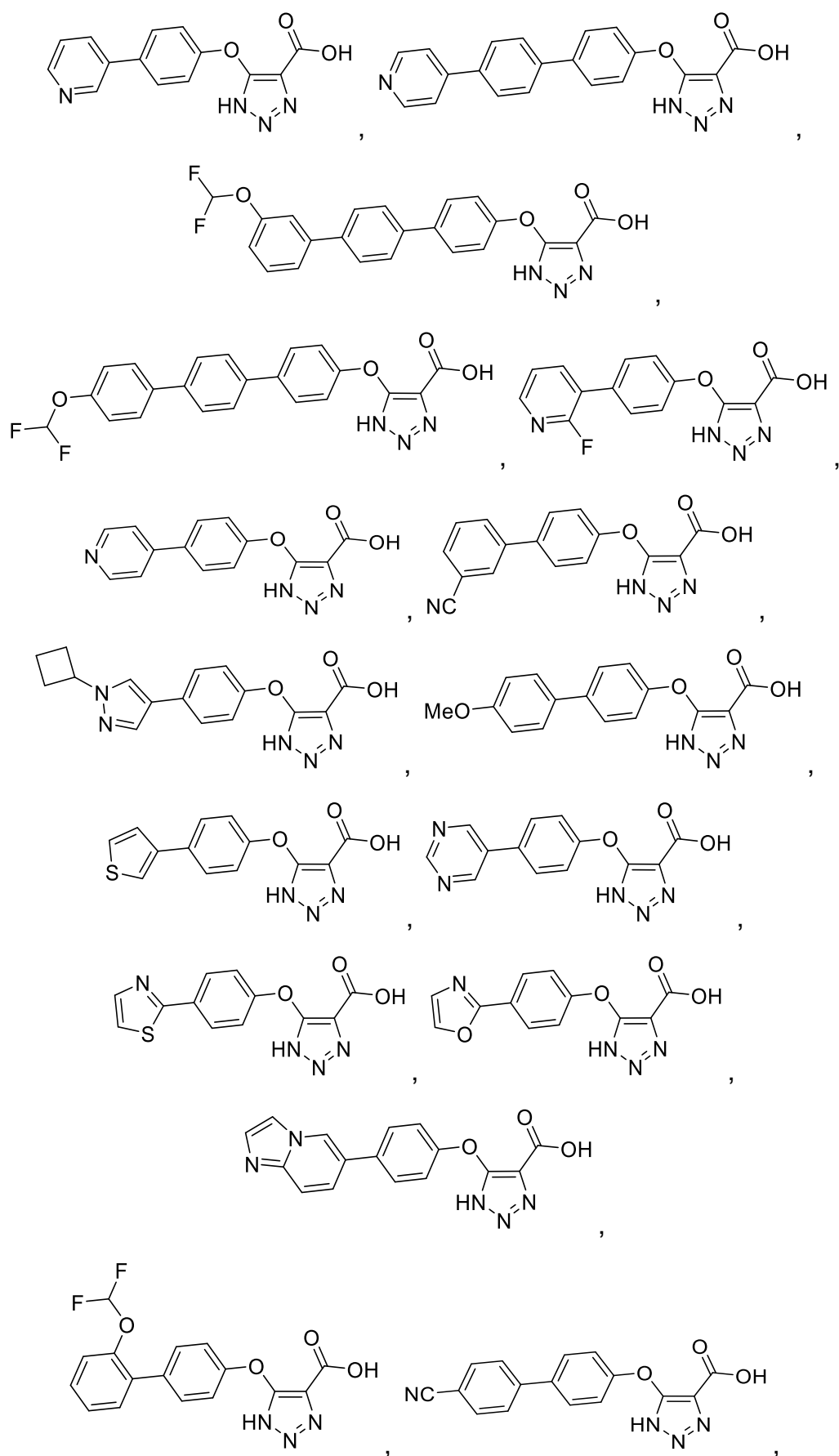
[00176] com a condição de que se L for S,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será  $CR^3$ ,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, então:

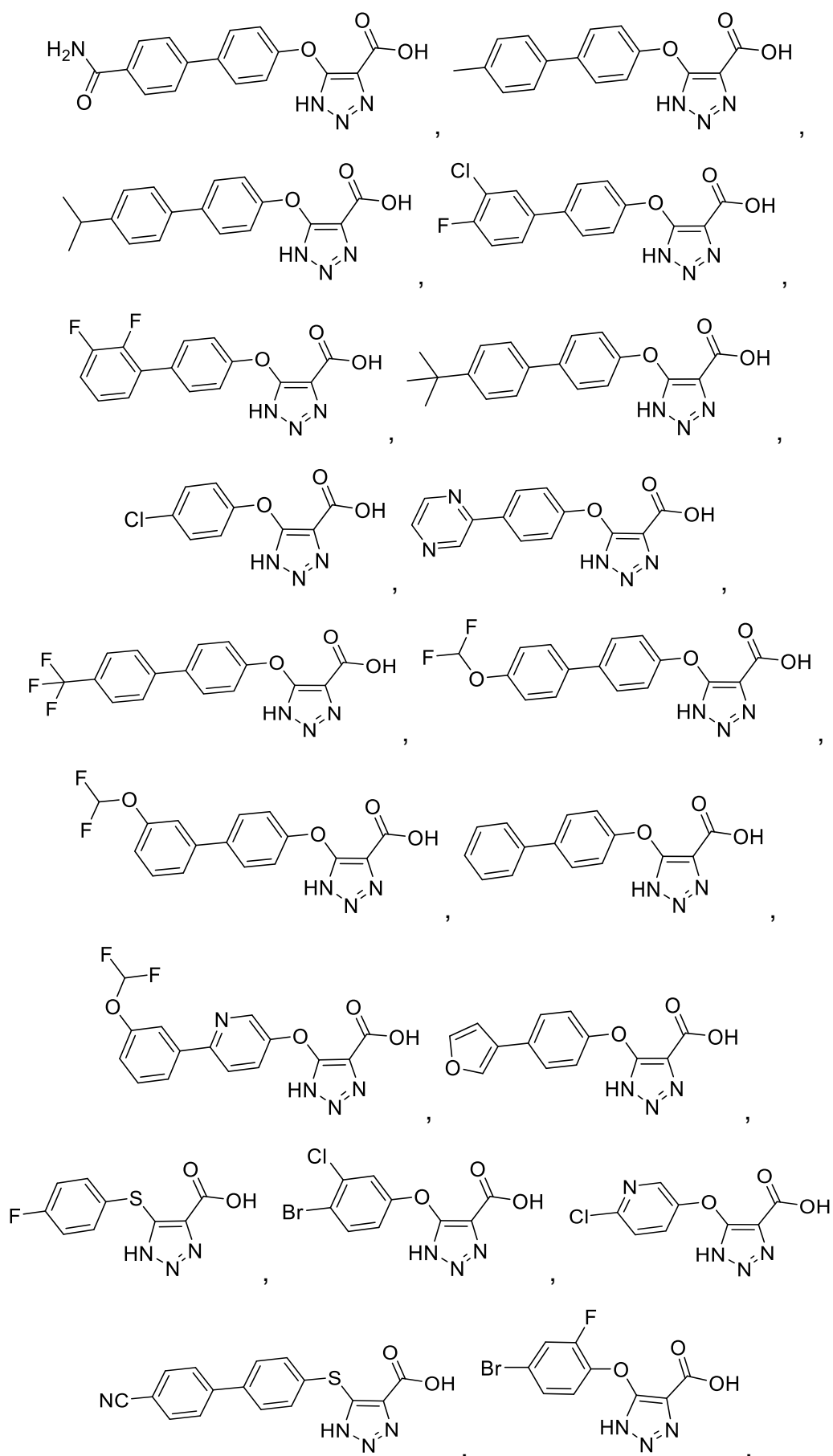
[00177]  $R^4$  é diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^3$  são H, e

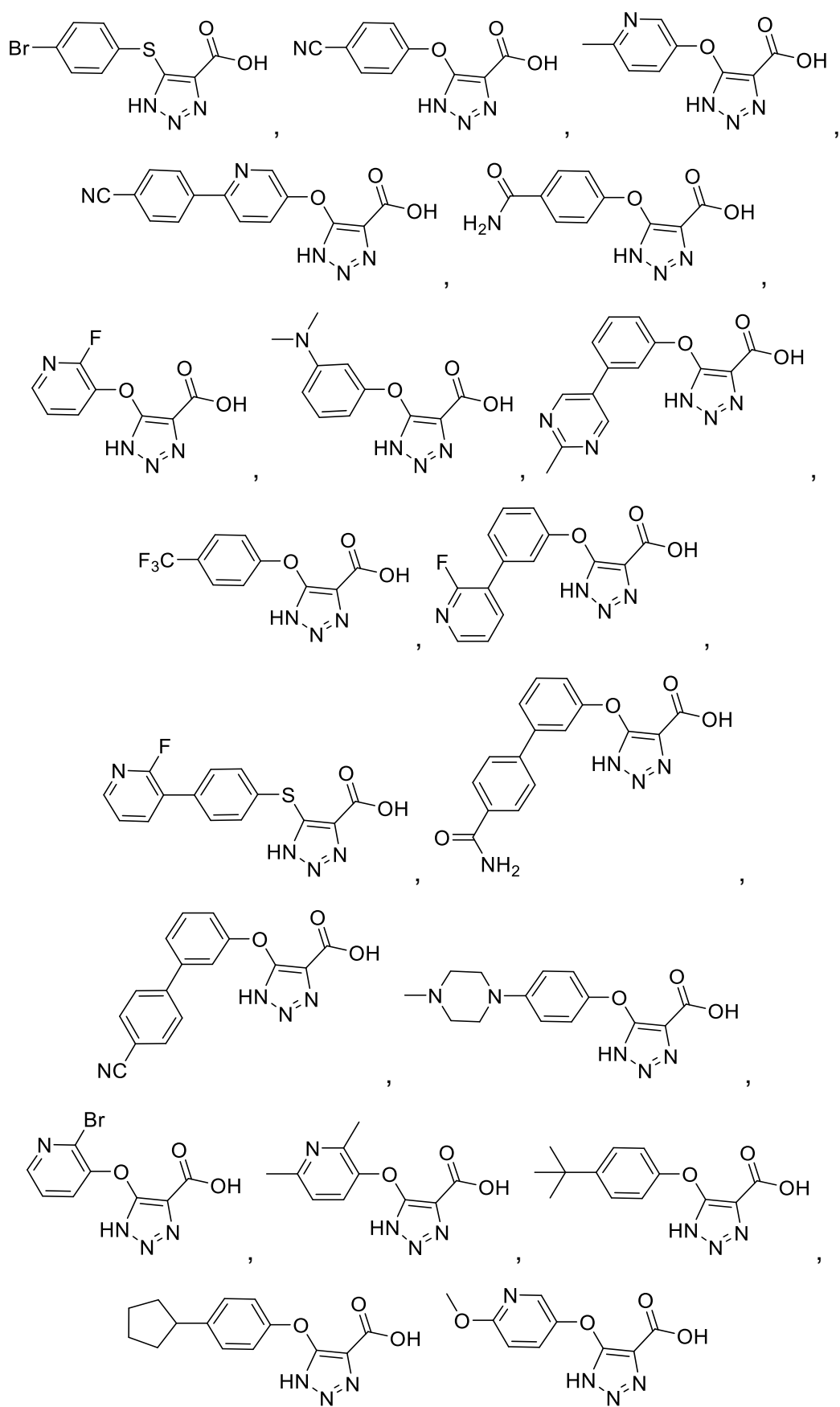
[00178]  $R^3$  é diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^4$  são H.

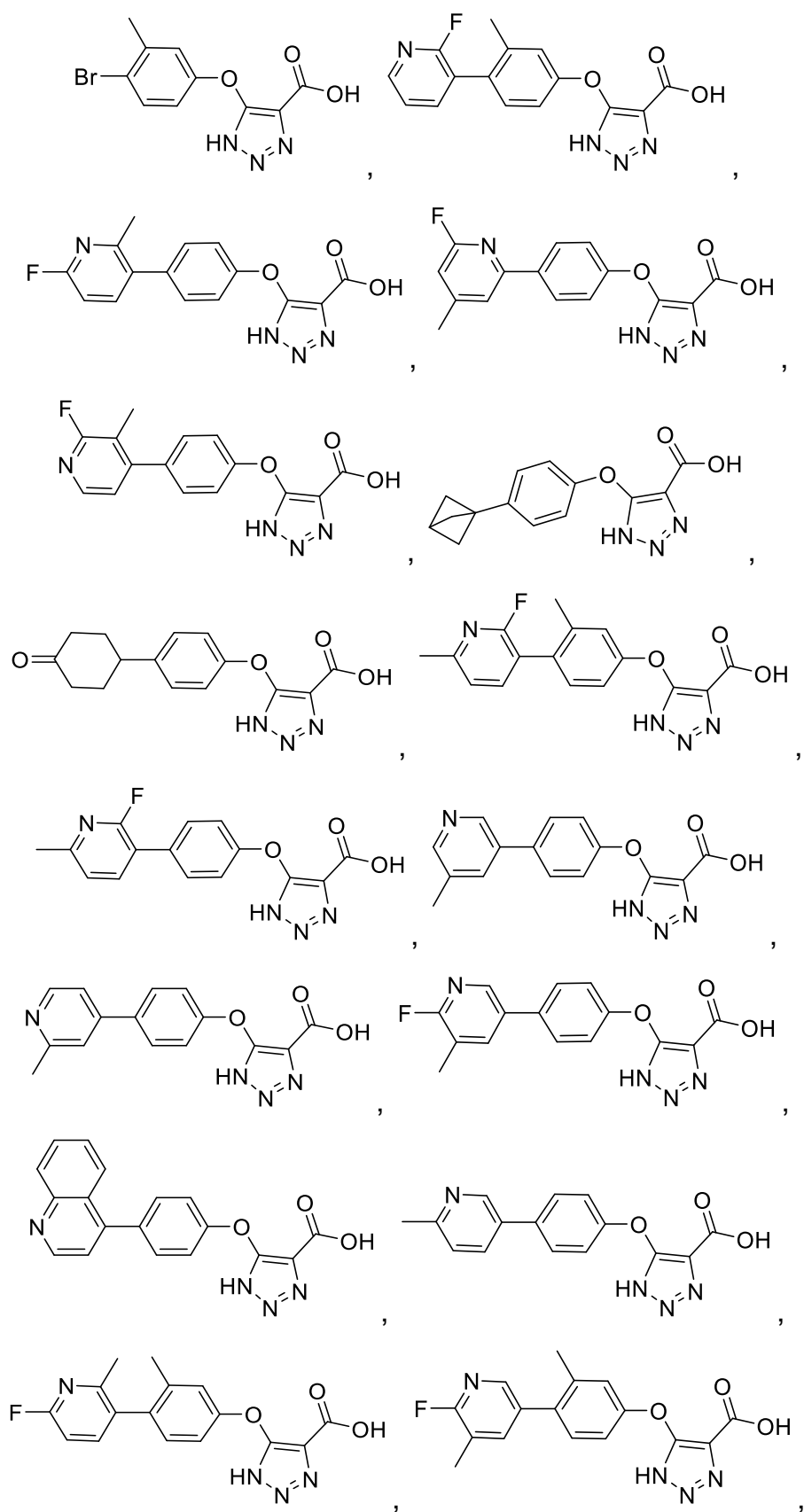
[00179] **[0100]** Em algumas modalidades, os métodos incluem administração de um composto de Fórmula II em que L é O, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos incluem administração de um composto selecionado de:

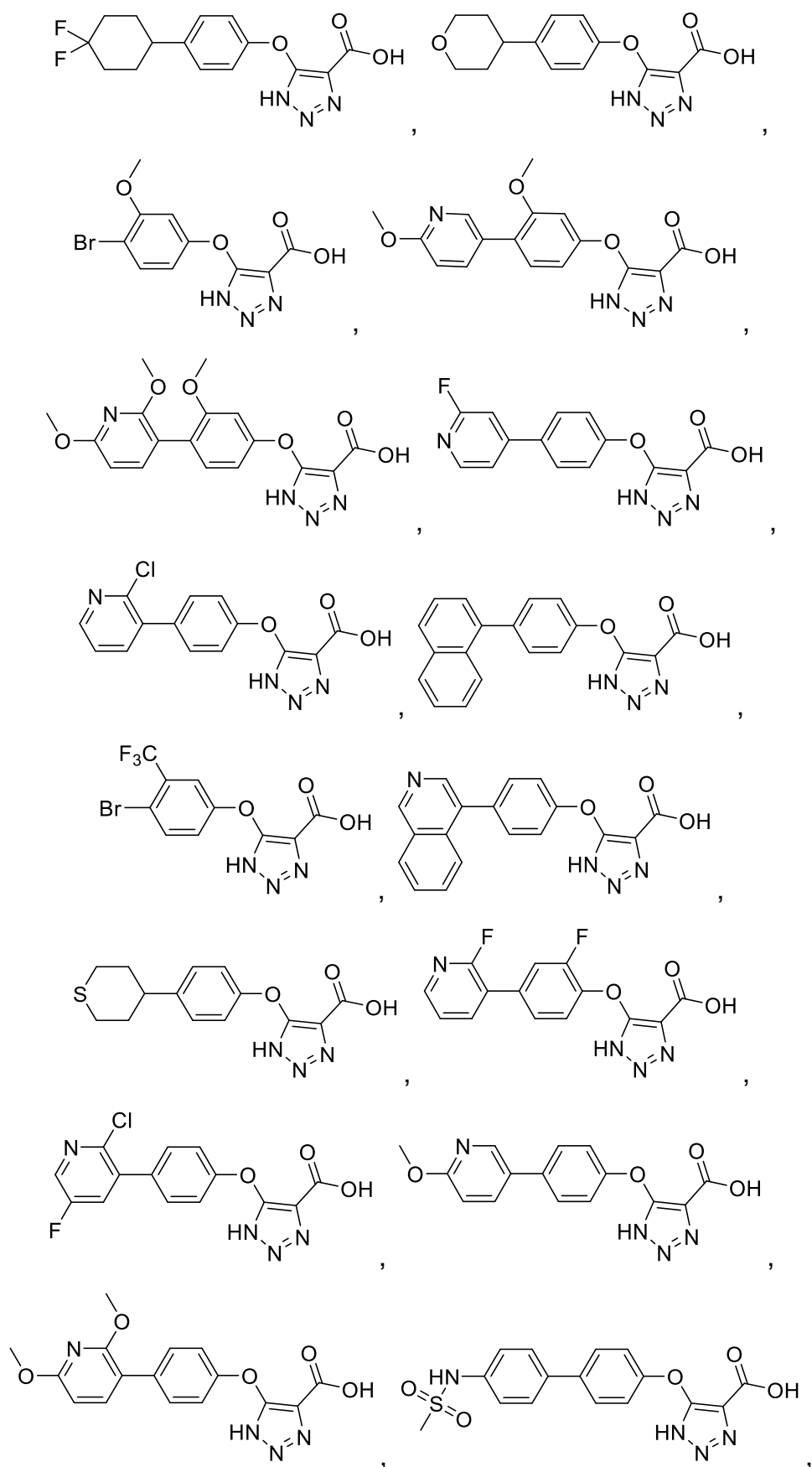


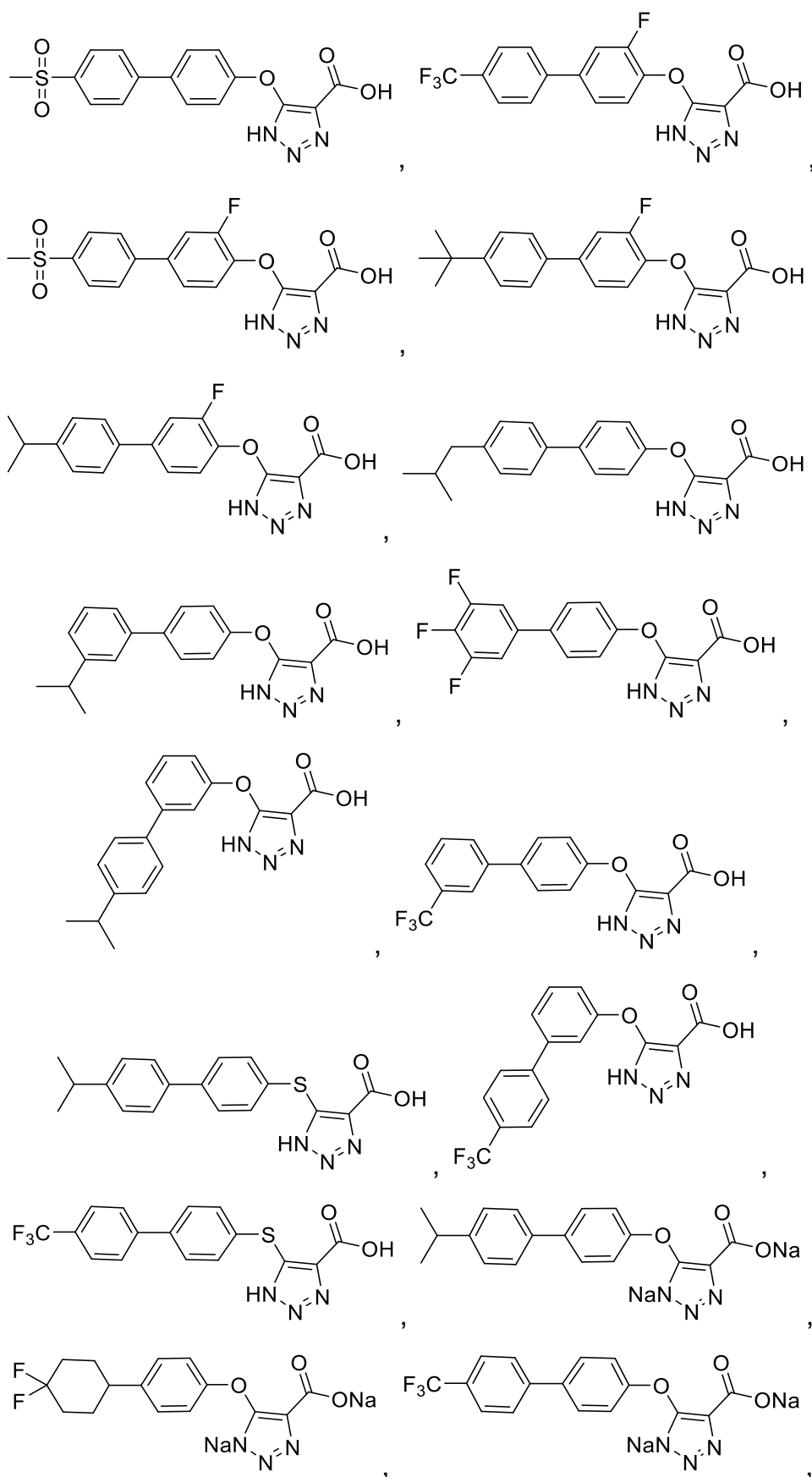


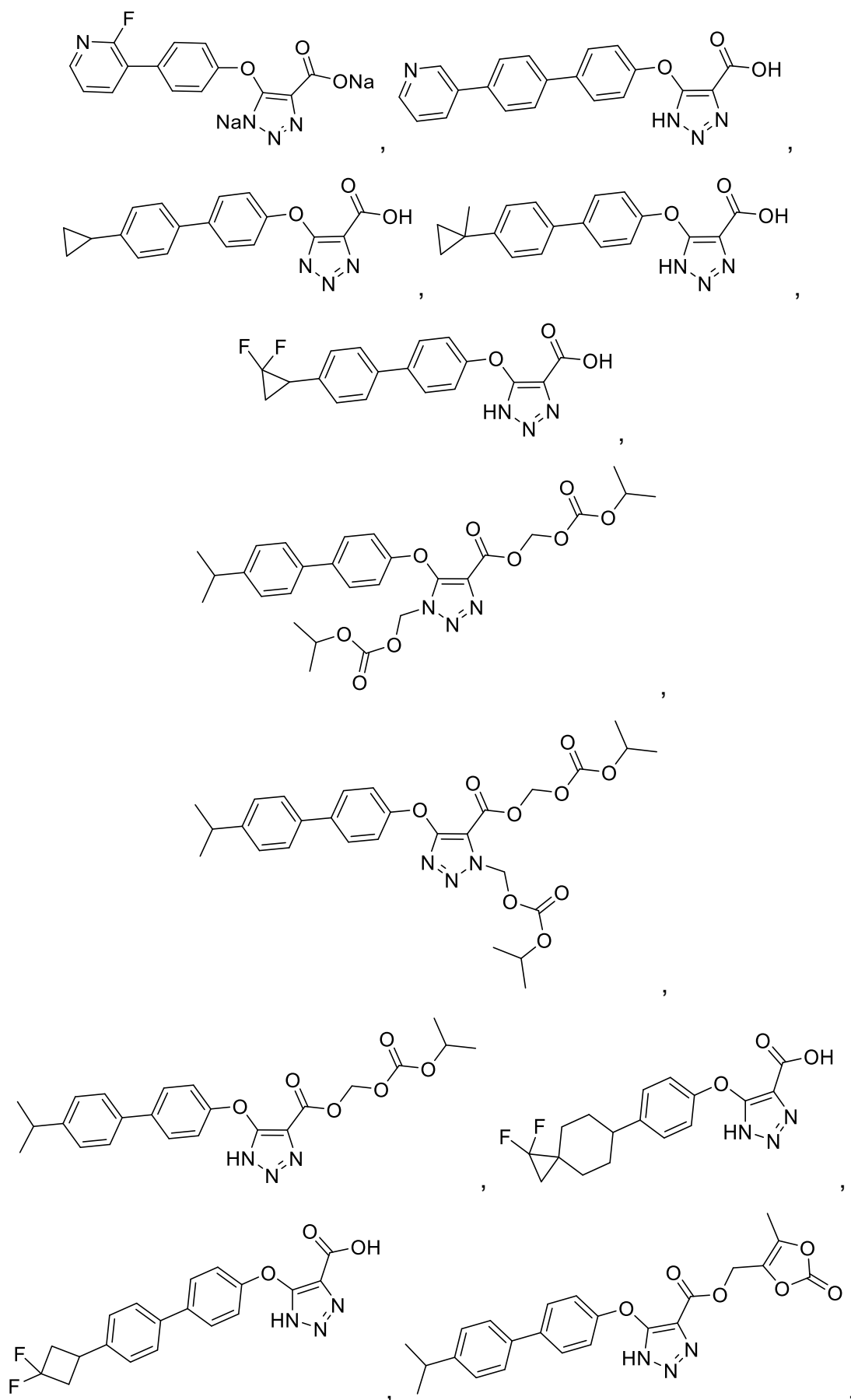


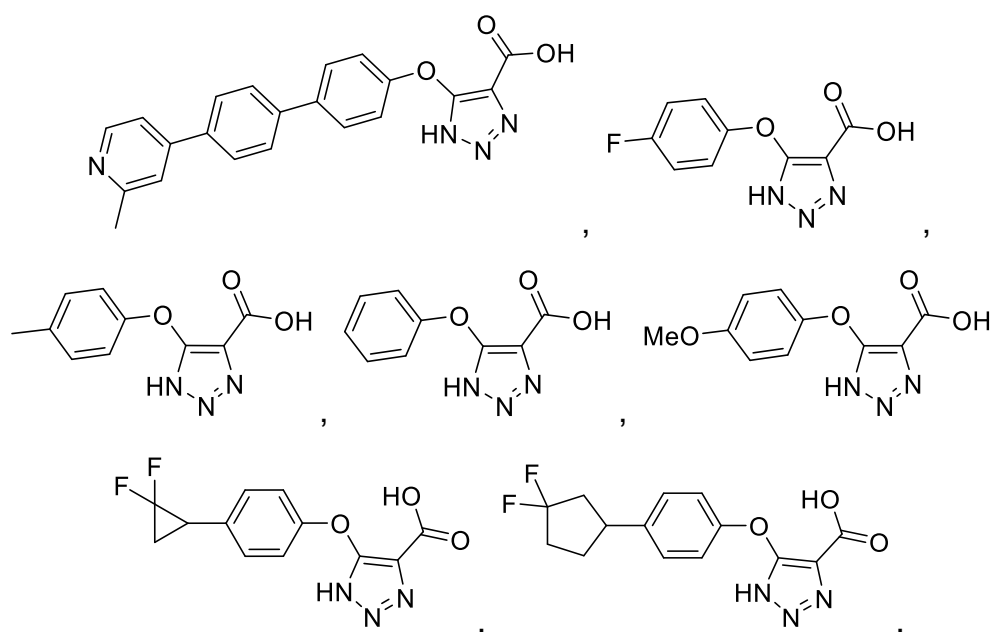












[00180] tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[00181] **[0101]** Os métodos para tratamento de cálculos renais são também fornecidos aqui. Os métodos incluem administração de um composto de acordo com a Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, ou Fórmula II como descrito acima a um indivíduo com necessidade do mesmo.

[00182] **[0102]** Os inibidores de GO podem ser administrados em qualquer dose adequada nos métodos da invenção. Em geral, um inibidor de GO será administrado em uma dose variando de cerca de 0,1 miligramas a cerca de 1000 miligramas por quilograma do peso corporal do indivíduo (isto é, cerca de 0,1-1000 mg/kg). A dose do inibidor de GO pode ser, por exemplo, cerca de 0,1-1000 mg/kg, ou cerca de 1-500 mg/kg, ou cerca de 25-250 mg/kg, ou cerca de 50-125 mg/kg. A dose do inibidor de GO pode ser cerca de 0,1-1 mg/kg, ou cerca de 1-50 mg/kg, ou cerca de 50-100 mg/kg, ou cerca de 100-150 mg/kg, ou cerca de 150-200 mg/kg, ou cerca de 200-250 mg/kg, ou cerca de 250-300 mg/kg, ou cerca de 350-400 mg/kg, ou cerca de 450-500 mg/kg, ou cerca de 500-550 mg/kg, ou cerca de 550-600 mg/kg,

ou cerca de 600-650 mg/kg, ou cerca de 650-700 mg/kg, ou cerca de 700-750 mg/kg, ou cerca de 750-800 mg/kg, ou cerca de 800-850 mg/kg, ou cerca de 850-900 mg/kg, ou cerca de 900-950 mg/kg, ou cerca de 950-1000 mg/kg. A dose do inibidor de GO pode ser cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 ou 1000 mg/kg. O inibidor de GO pode ser administrado, oralmente, topicamente, parenteralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intralesionalmente, intranasalmente, subcutaneamente, ou intratecalmente usando um veículo adequado, incluindo qualquer das composições descritas acima. Alternativamente, o inibidor de GO pode ser administrado por meio de um supositório ou por meio de implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba miniosmótica.

[00183] **[0103]** As dosagens podem ser variadas, dependendo das exigências do paciente, da gravidade dos cálculos renais e/ou da PH1 sendo tratada, e da formulação particular sendo administrada. A dose administrada a um paciente deve ser suficiente para resultar em uma resposta terapêutica benéfica no paciente. O tamanho da dose também será determinado pela existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos colaterais que acompanhe a administração particular do fármaco em um paciente particular. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular está dentro da versatilidade do médico específico. A dosagem total pode ser dividida e administrada em porções durante um período de tempo adequado para tratar os cálculos renais e/ou PH1.

[00184] **[0104]** A administração do inibidor de GO pode ser conduzida durante um período de tempo que variará dependendo da natureza do distúrbio particular, sua gravidade e da condição global do

paciente. A administração pode ser conduzida, por exemplo, de hora em hora, a cada 2 horas, três horas, quatro horas, seis horas, oito horas, ou duas vezes ao dia, incluindo a cada 12 horas, ou qualquer interval Intermediário entre os mesmos. A administração pode ser conduzida uma vez ao dia, ou uma vez a cada 36 horas ou 48 horas, ou uma vez a cada mês ou vários meses. Após o tratamento, um paciente podem ser monitorado quanto a mudanças em sua condição e quanto ao alívio dos sintomas do distúrbio. A dosagem do inibidor de GO pode ser aumentada no caso de o paciente não responder significativamente a um nível de dosagem particular, ou a dose pode ser diminuída se um alívio dos sintomas for observado, ou se efeitos colaterais inaceitáveis forem observados em um paciente particular. O regime de dosagem pode consistir em dois ou mais conjuntos de intervalo diferentes. Por exemplo, uma primeira parte do regime de dosagem pode ser administrada a um paciente múltiplas vezes do dia, diariamente, dia sim, dia não, ou a cada três dias. O regime de dosagem pode iniciar com a dosagem do indivíduo dia sim, dia não, a cada três dias, semanalmente, quinzenalmente, ou mensalmente. A primeira parte do regime de dosagem pode ser conduzida, por exemplo, durante até 30 dias, tais como 7, 14, 21, ou 30 dias. Uma segunda parte subsequente do regime de dosagem com uma administração de interval diferente, administrado semanalmente, a cada 14 dias, ou mensalmente, pode opcionalmente seguir, continuando durante 4 semanas até dois anos ou mais, tais como 4, 6, 8, 12, 16, 26, 32, 40, 52, 63, 68, 78, ou 104 semanas. Alternativamente, se os sintomas entrarem em remissão ou geralmente melhorarem, a dosagem pode ser mantida (maintained) ou mantida (kept) menores do que a quantidade máxima. Se cálculos renais aparecerem ou os sintomas de PH1 piorarem, o regime de dosagem pode ser resumido até uma melhora ser observada, e o

segundo regime de dosagem pode ser implementado novamente. Este ciclo pode ser repetido várias vezes, conforme o necessário.

## VI. Exemplos

[00185] **[0105]** As seguintes abreviações são usadas nos exemplos abaixo:

aq	aquoso
bs	singleto amplo
CD <sub>3</sub> OD	metanol-d <sub>4</sub>
CDCl <sub>3</sub>	clorofórmio-d
conc.	Concentrado
CuSO <sub>4</sub>	sulfato de cobre (II)
CV	volume de cartucho
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletil amina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Eq.	equivalente
Et <sub>2</sub> O	dietiléter
EA	etilacetato
EtOAc	etilacetato
h	hora (s)
Hex	hexanos
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
LRMS	espectros de massa de baixa resolução
M	molar
MeOH	methanol
min	minuto(s)
NaCl	cloreto de sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sódio
PMB	parametoxibenzila

RBF	frasco de fundo redondo
ta	temperatura ambiente
t <sub>R</sub>	tempo de retenção
satd.	saturado
SiO <sub>2</sub>	sílica-gel
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina.

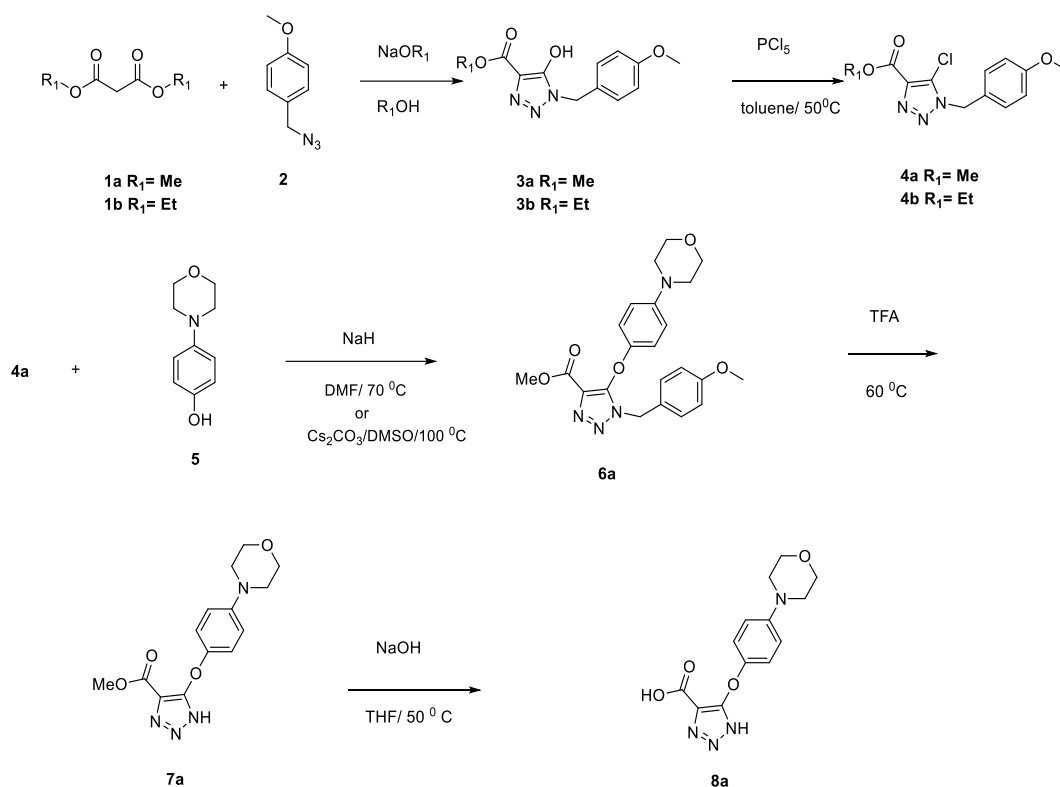
[00186] **[0106]** Os compostos desta invenção podem ser preparados à luz da especificação, usando etapas geralmente conhecidas por aqueles versados na técnica. Aqueles compostos podem ser analisados por métodos conhecidos, incluindo, porém não limitados a, LC-MS (espectrometria de massa de cromatografia líquida), HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) e RMN (ressonância magnética nuclear). Deve-se entender que as condições específicas mostradas abaixo são apenas exemplo, e não se destinam a limitar o escopo das condições que podem ser usadas para preparar os compostos desta invenção. Em vez disso, esta invenção também inclui condições que seriam evidentes para aqueles versados na técnica à luz desta especificação para preparar os compostos desta invenção. A menos que de outro modo indicado, todas as variáveis nos exemplos seguintes são como definidas abaixo.

[00187] **[0107]** Os valores de LRMS registrados no Waters micromass ZQ usando injeção direta das amostras em metanol ou acetonitrila. HPLC analítica foi realizada em Waters alliance usando Agilent, Zorbax-SB-CN, 3,5 µm, 4,6 × 150 mm, fase móvel, acetonitrila em água (0 a 100%) contém tampão de acetato de amônio; taxa de fluxo, 1,5 mL/min, tempo de realização, 20 min].

**Exemplo 1. Preparação de ácido 5-(4-morfolinofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8a).**

[00188] **[0108] Etapa 1: 5-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-**

**triazol-4-carboxilato de metila (3a).** O composto do título **3a** foi preparado como descrito para o análogo de etil éster **3b**, veja: D. R. Buckle et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 627 (1982). Ao MeOH (26 mL) foi adicionado gota a gota sódio (0,348 g, 15,1 mmol) seguido por malonato de dimetila **1a** (2 g, 15,1 mmol). Após 30 min, uma solução de PMB-azida **2** (2,47 g, 15,1 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionada gota a gota à mistura anterior. A mistura foi suavemente aquecida a 75 °C durante 18 h (colocaração amarelo claro-marrom). Após o metanol ser evaporado, 20 mL de água foram adicionados à mistura e resfriados com banho gelado e o pH estabelecido em torno de 2 usando HCl a 1M (15 mL). Um sólido foi formado mais algum sólido ceroso e a mistura foi agitada em um banho de gelo. A mistura foi sonicada durante uma hora, em seguida agitada novamente em banho de gelo para fornecer uma mistura no fundo do frasco. A mistura foi decantada e mais água foi adicionada à mistura, seguido por decantação.



Legenda: tolueno; ou

[00189] À mistura anterior foi adicionado EtOAc até a dissolução total, seguida por evaporação sob pressão reduzida. Ao sólido resultante foi adicionado hexano seguido por EtOAc para fornecer um sólido creme que foi filtrado em um papel para fornecer o composto do título **3a** como um sólido branco (1,50 g, 5,69 mmol) (38 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, 8,4 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

[00190] **[0109] Etapa 2: 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (4a)**. O composto do título **4a** foi preparado como descrito para o análogo de etil éster **4b**. Veja: D. R. Buckle et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 627 (1982). A uma mistura de 5-hidróxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **3a** de etapa 1 (674 mg, 2,46 mmol) em tolueno (7 mL) que foi

coevaporado com tolueno foi adicionado pentacloreto de fósforo (577 mg, 2,77 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40 °C até a dissolução total (solução clara). O tolueno foi em seguida evaporado e a mistura extraída com EtOAc e NaHCO<sub>3</sub> aquoso. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada e o óleo amarelo resultante foi usado como tal para a etapa seguinte, assumindo produção quantitativa (720 mg).

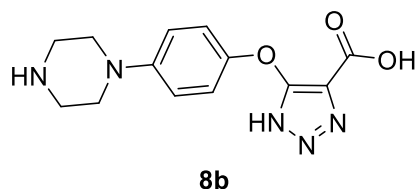
[00191] **[0110] Etapa 3: 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-morfolinofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (6a)**. Hidreto de sódio, 60 % (102 mg, 2,56 mmol), foi adicionado ao 4-morfolin-4-il-fenol **5** (458 mg, 2,56 mmol) em DMF (6 mL). Após um período de 30 min em ta, foi adicionada uma solução de 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** de etapa 2 (720 mg, 2,56 mmol) em DMF. A mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante dois dias (TLC 50/50 EA em hexano). A mistura foi extraída com EtOAc-água, a fase orgânica foi lavada várias vezes com água. A fase orgânica foi coletada e secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel de 40 g com 10 % de EtOAc em hexano a 50 % de EtOAc em hexano para fornecer o composto do título **6a** (240 mg, 0,566 mmol) (22%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 4H), 6,85 – 6,78 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 9H), 3,63 (s, 3H), 3,11 – 2,99 (m, 4H). EM:ES+446,86 (M+23)

[00192] **[0111] Etapa 4: 5-(4-morfolinofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila 7a**. A uma solução de 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-morfolinofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **6a** de etapa 3 (240 mg, 0,566 mmol) em TFA (5 mL) foi aquecida a 60 °C durante 1 hr e deixada em ta durante 18 h. A mistura foi extraída com EtOAc-bicarbonato de sódio saturado, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel de

24 g com hexano a 100 % de EtOAc para fornecer o composto do título **7a** (160 mg, 0,526 mmol) (93 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,19 – 7,05 (m, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), EM:ES+304,9 (M+1).

[00193] [0112] **Etapa 5: Ácido 5-(4-Morfolinofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico 8a.** A uma solução de 5-(4-morfolinofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **7a** de etapa 4 (160 mg, 0,52 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado hidróxido de sódio a 1M (1,57 mL, 1,57mmol). A reação foi aquecida a 50 °C durante um dia. A mistura reacional foi extraída com EtOAc -THF e HCl a 1 M, a fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel a 12 g com EtOAc a 5 % de MeOH em EA em seguida 1 % de ácido fórmico, 10 % de MeOH em EtOAc. As frações desejadas foram evaporadas e EA foi adicionado ao sólido resultante seguido por filtração para fornecer o composto do título **8a** (19 mg, 0,065 mmol) (12 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,95 (2d,J= 9,2 Hz, 4H), 3,82 – 3,64 (m, 4H), 3,09 – 2,92 (m, 4H). EM:ES+ 288,88(M+1)

**Exemplo 2. Preparação de ácido 5-(4-(piperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8b).**



[00194] [0113] **Etapa 1: 4-(4-((1-(4-metoxibenzil)-4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)óxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (6b).** Hidreto de sódio, 60 % (142 mg, 3,55 mmol) foi adicionado a 1-Boc-4-(4-hidróxi-fenil)-piperazina (988 mg, 3,55mmol) em DMF (9 mL). Após um período de 30 min em ta, foi adicionada uma solução de 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** (1000mg, 3,55mmol) em DMF. A mistura

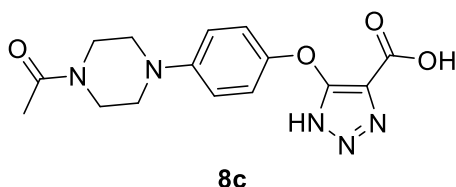
resultante foi aquecida a 70 °C durante dois dias (TLC 50/50 EtOAc em hexano). A mistura foi extraída com EtOAc-água, a fase orgânica foi lavada várias vezes com água. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel de 40 g com 10 % de EtOAc em hexano a 50 % de EtOAc em hexano para fornecer o composto do título **6b** (160 mg, 0,305 mmol) (9%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 4H), 6,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,76 e 3,74 (2s, 6H), 3,57 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 1,64 – 1,25 (s, 9H).

[00195] **[0114] Etapa 2: 5-(4-(piperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (7b)**. Uma solução de 4-(4-((1-(4-metoxibenzil)-4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)óxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila **6b** de etapa 1 (160 mg, 0,305 mmol) em TFA (5 mL) foi aquecida a 60 °C durante 2hrs e deixada em ta durante 2 h. A mistura foi evaporada e extraída com EtOAc-bicarbonato de sódio saturado, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel a 12 g com EtOAc a 70 % de MeOH em EtOAc para fornecer o composto do título **7b** (30 mg, 0,99 mmol) (32 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (m, 2H), 6,88 (m,24H), 3,89 (m, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,04 (m, 4H).

[00196] **[0115] Etapa 3: ácido 5-(4-(piperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8b)**. A uma solução de 5-(4-(piperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **7b** (30 mg, 0,10mmol) em THF (4 mL) foi adicionado hidróxido de sódio a 1M (0,3mL, 0,3mmol). A reação foi aquecida a 55 °C durante 18 h. O THF foi evaporado e a mistura reacional foi acidificada com HCl a 1 M até pH 7. Um sólido foi formado e filtrado. O filtrado foi tratado com EtOAc quente e água quente. O EtOAc não continha material e a água foi

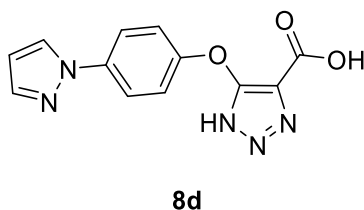
evaporada para fornecer um sólido branco. Ao sólido foi adicionada água e a água decantada para remover os sais. O sólido foi secado na bomba de vácuo para fornecer o composto do título **8b**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,83 (s, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,89 (m, 4H).

**Exemplo 3. Preparação de ácido 5-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8c).**



[00197] **[0116]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2**, exceto que ele foi purificado primeiro em uma coluna de fase reversa de sílica-gel C18 de 40 g isocrática a 1% de TFA em água a 100 % de ACN (o composto elui em 15% de ACN) seguida por purificação em uma coluna de sílica-gel de 12 g com 100 % de EtOAc a 20 % MeOH (contendo 1 % de ácido fórmico) em EtOAc.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  7,02 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

**Exemplo 4. Preparação de ácido 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8d).**



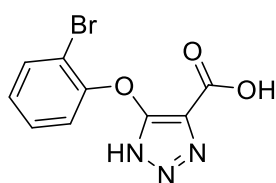
[00198] **[0117] Etapa 1: 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (6d).** Em um tubo selado, carbonato de céσιο (220 mg, 675  $\mu\text{mol}$ ) foi adicionado a uma mistura agitada de 4-(1H-pirazol-1-il)fenol (100 mg, 0,624 mmol) em DMSO (1,0 mL) em temperatura ambiente e sob uma atmosfera de argônio. Após agitação durante um período de 5 minutos, uma solução do 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b**

(230 mg, 0,700 mmol) foi adicionada. O vaso de vidro foi firmemente selado e a mistura foi aquecida a 100°C durante um período de 18 horas. Após resfriamento para ta, água, salmoura e EtOAc foram adicionados à mistura reacional. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto cru foi tomado em DCM e foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com DCM a 100 % de EtOAc para fornecer 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (157 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 – 4,13 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,16 – 1,07 (m, 3H).

[00199] **[0118] Etapa 2: 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (7d).** O composto do título foi preparado de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **6d** como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2**. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 1,36 – 1,29 (m, 3H), EM:ES+ 300,1(M+1).

[00200] **[0119] Etapa 3: ácido 5-(4-(1H-Pirazol-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8d).** O composto do título foi preparado de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **7d** como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2**. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15,25 (brs, 1H), 13,26 (brs, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,57 – 6,47 (m, 1H), EM:ES+ 272,0(M+1).

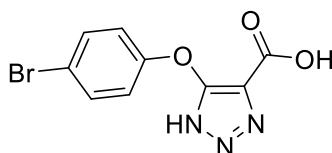
**Exemplo 5. Preparação de ácido 5-(2-bromofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8e).**



8e

[00201] **[0120]** O composto foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,63 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 1H), 7,31(m, 1H), 7,07 (m, 2H). EM:ES- 283,95 (M-1).

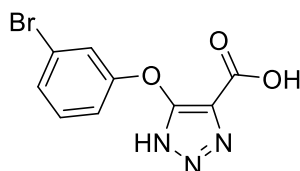
**Exemplo 6. Preparação de ácido 5-(4-bromofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8f).**



8f

[00202] **[0121]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b** ou 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,53 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), EM:ES- 255,93 (M-1).

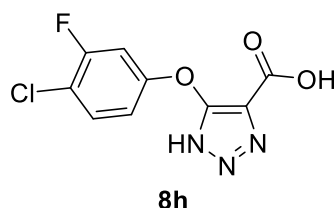
**Exemplo 7. Preparação de ácido 5-(3-bromofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8g).**



8g

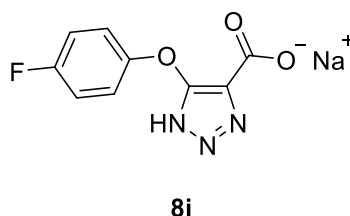
[00203] **[0122]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 1H)). EM:ES- 283,12 (M-1).

**Exemplo 8. Preparação de ácido 5-(4-cloro-3-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8h).**



**[00204] [0123]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b**, exceto que anisol (20 equivalentes foram usados na etapa de desproteção de PMB).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 6,97 – 6,92 (m, 1H).

**Exemplo 9. Preparação de sal de sódio de ácido 5-(4-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8i).**



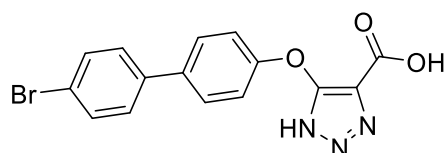
**[00205] [0124] Etapa 1: 5-(4-fluorofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila.** A uma solução de 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (**4a**, 0,16 g, 0,569 mmol) em THF (5 ml) foram adicionados  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,556 g, 1,707 mmol) e 4-fluorofenol (0,095 g, 0,853 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 16 h e em seguida deixada resfriar para temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi despejada na água (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material cru resultante foi purificado por cromatografia de coluna (21% de acetato de etila em n-hexano) produzindo 5-(4-fluorofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-

triazol-4-carboxilato de metila (0,063 g, 0,176 mmol). EM:ES+ 380 (M+23).

**[00206] [0125] Etapa 2: 5-(4-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila.** A desproteção foi realizada como para o Exemplo 1, etapa 4, produzindo 5-(4-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila.

**[00207] [0126] Etapa 3: sal de Na de ácido 5-(4-Fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico 8i.** A uma solução agitada de 5-(4-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (0,045 g, 0,189 mmol) em THF:água (4:1, 1,5 ml) foi adicionado NaOH (0,009 g, 0,208 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o material obtido foi triturado com diclorometano: n-pentano (1:9, 2ml). O material resultante foi secado produzindo sal de Na de ácido 5-(4-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **8i** (0,045 g, 0,183 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,97 – 7,02 (m, 2H), 6,70 – 6,83 (m, 2H); EM:ES+ 224,0 (M+1).

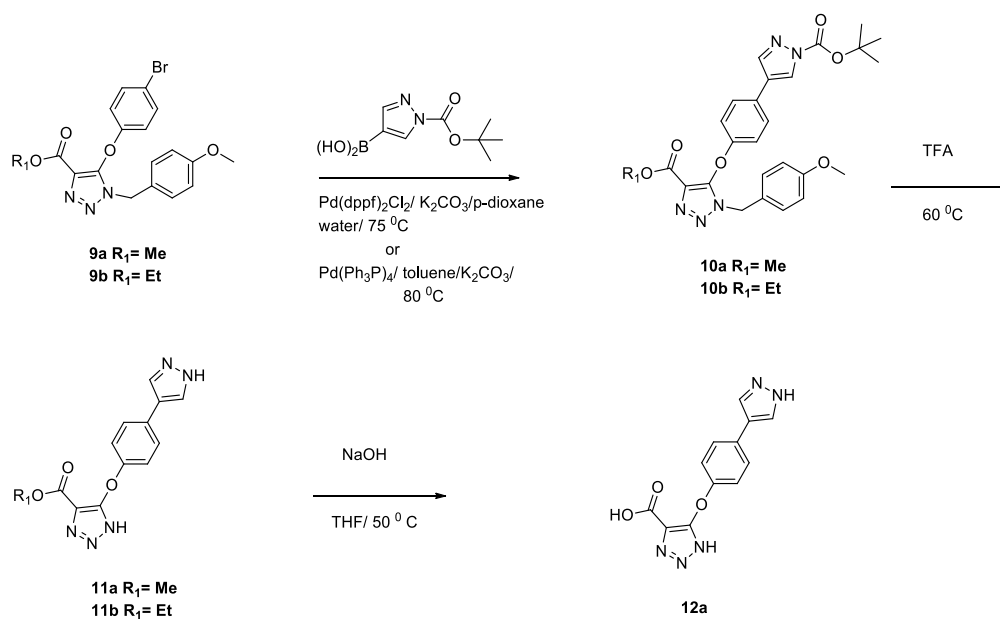
**Exemplo 10. Preparação de ácido 5-((4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8j).**



**8j**

**[00208] [0127]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos 1 e 2 usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,71 – 7,48 (m, 6H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H). EM:ES- 357,69 (M-1).

**Exemplo 11. Preparação de ácido 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12a).**



### Legenda da Figura:

p-dioxano;

água;

tolueno.

[00209] [0128] **Etapa 1: 5-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (10a).** A uma mistura de 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** preparado como descrito no Exemplo **6** (300 mg, 0,717 mmol), ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-ila)borônico (182 mg, 0,861 mmol),  $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$  (29 mg, 0,035 mmol), carbonato de potássio (297 mg, 2,15 mmol) em p-dioxano (3 mL) e água (0,3 mL) foi aquecida a  $75^\circ\text{C}$  durante 2 h. A mistura foi extraída com EtOAc-água, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel de 40 g com hexano a 100 % de EtOAc para fornecer 5-(4-(1-(terc-

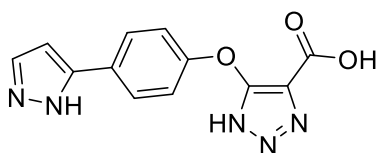
butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **10a** (170 mg, 0,340mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 3,76(2d, 6H), 1,68 (s, 9H).

[00210] **[0129] Etapa 2: 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (11a)**. Uma solução de 5-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **10a** de etapa 1 (170 mg, 0,34 mmol) em TFA (5 mL) foi aquecida a 60 °C durante 2hrs e deixada em ta durante 2 h. A mistura foi evaporada e extraída com EtOAc-bicarbonato de sódio saturado, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. À mistura foi adicionado metanol para fornecer um sólido que foi filtrado e lavado com metanol para fornecer 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **11a** (25 mg, 0,09mmol) . O filtrado foi purificado em uma coluna de sílica-gel a 12 g com hexano a 100 % de EtOAc (carga com DCM) para fornecer material adicional de 14 mg (0,05 mmol) (41 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 – 7,41 (d, 2H), 7,34 – 6,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H). EM:ES+ 285,93 (M+1)

[00211] **[0130] Etapa 3: ácido 5-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico 12a**. A uma solução de 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila **11a** etapa 2 (39 mg, 0,136 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado hidróxido de sódio a 1M (0,3mL, 0,41mmol). A reação foi aquecida a 55 °C durante 18 h. A mistura reacional foi dividida entre água e EtOAc seguida pela adição de HCl a 1 M. O composto permaneceu na água, conseqüentemente a água foi evaporada para fornecer um sólido branco. Ao sólido foi adicionado 1 mL de água e a água decantada para remover os sais. Esta operação foi repetida uma segunda vez. O material foi secado em

uma bomba de vácuo para fornecer ácido 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **12a** (10 mg, 0,05 mmol) (27 %) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

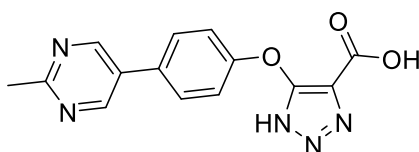
**Exemplo 12. Preparação de ácido 5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12b).**



12b

[00212] **[0131]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos 11.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (2s, 2H). EM:ES- 269,90 (M-1).

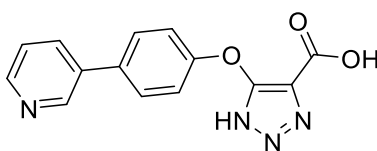
**Exemplo 13. Preparação de ácido 5-(4-(2-metilpirimidin-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12c).**



12c

[00213] **[0132]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (s, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H). EM:ES- 295,78 (M-1).

**Exemplo 14. Preparação de ácido 5-(4-(piridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12d).**

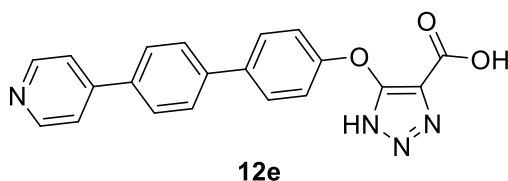


12d

[00214] **[0133]** O composto do título foi preparado como descrito no

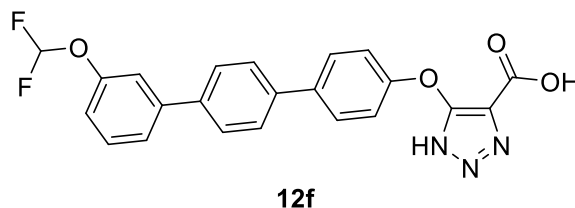
Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** como material de partida e Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> em tolueno-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 1M em condições de 80 °C para a reação de acoplamento cruzado. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48(m, 1H), 7,04 ( m, 2H).

**Exemplo 15. Preparação de ácido 5-((4'-(piridin-4-íla)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12e).**



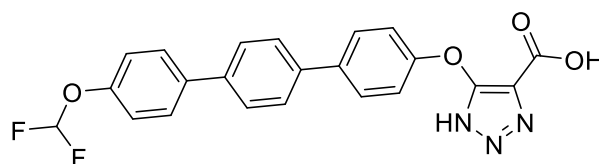
[00215] **[0134]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de etil éster protegido de PMB de Exemplo 10. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 – 7,66 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EM:ES+ 358,90 (M+1).

**Exemplo 16. Preparação de ácido 5-((3''-(difluorometóxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12f).**



[00216] **[0135]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de etil éster protegido de PMB de Exemplo 10. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 – 7,68 (m, 6H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (t, J = 61,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 3H). EM:ES+ 423,99 (M+1).

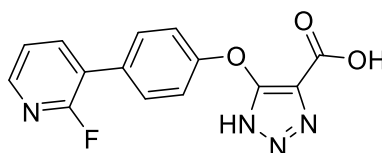
**Exemplo 17. Preparação de ácido 5-((4''-(difluorometóxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12g).**



12g

[00217] **[0136]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de etil éster protegido de PMB de Exemplo 10.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,81 – 7,67 (m, 8H), 7,29 (t,  $J = 74,1$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,16 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), EM:ES-422,00 (M-1).

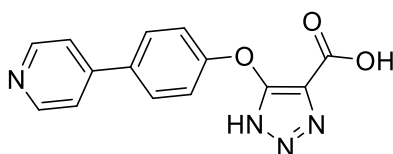
**Exemplo 18. Preparação de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12h).**



12h

[00218] **[0137]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** como material de partida e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  como uma base para a reação de acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  15,29 (brs, 1H), 13,22 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H). EM:ES- 298,9 (M-1).

**Exemplo 19. Preparação de ácido 5-(4-(piridin-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12i).**

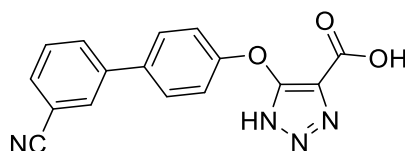


12i

[00219] **[0138]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** como material de partida e  $\text{K}_3\text{PO}_4$

como uma base para a reação de acoplamento cruzado:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15,44 (brs, 1H), 13,27 (brs, 1H), 8,62 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H). EM:ES- 280,8 (M-1).

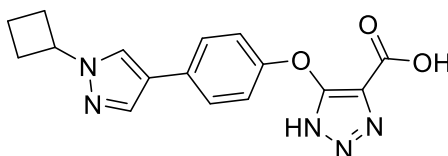
**Exemplo 20. Preparação de ácido 5-((3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12j).**



12j

[00220] **[0139]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** como material de partida e  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  para a reação de acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 3H), 7,67 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), EM:ES- 305,0 (M-1).

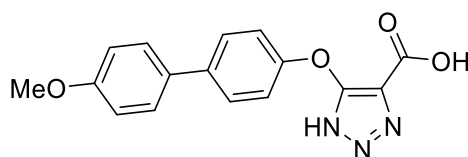
**Exemplo 21. Preparação de ácido 5-(4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12k).**



12k

[00221] **[0140]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida e o éster de boronato para a reação Suzuki.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 1,78 (m, 2H).

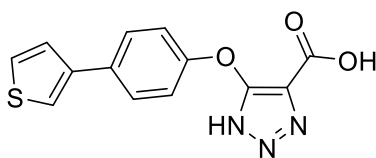
**Exemplo 22. Preparação de ácido 5-((4'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12l).**



12l

[00222] **[0141]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 – 7,52 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77(s, 3H). EM:ES- 310 (M-1).

**Exemplo 23. Preparação de ácido 5-(4-(tiofen-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12m).**



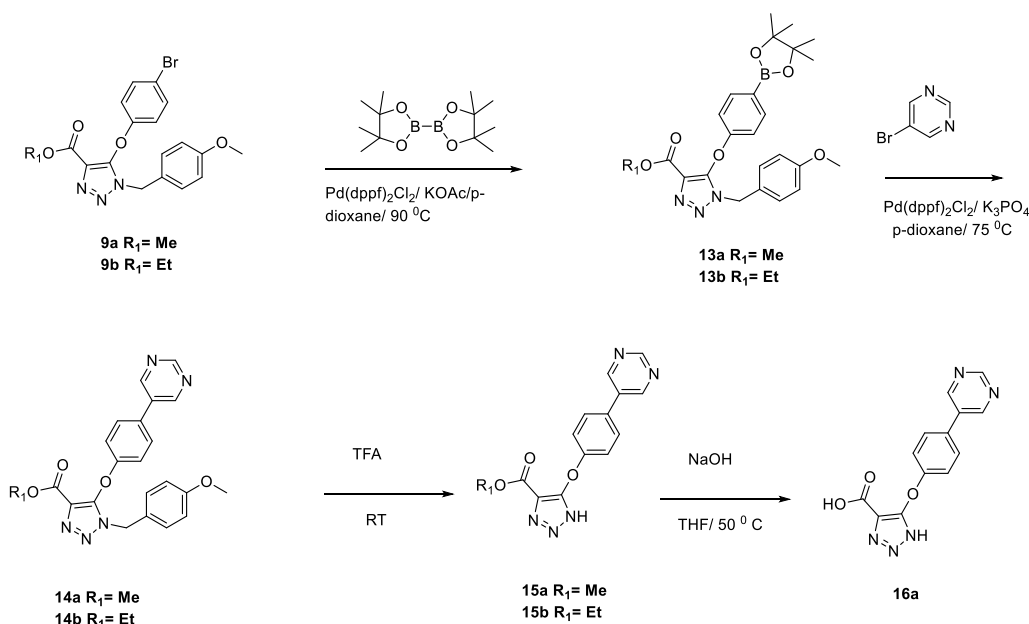
12m

[00223] **[0142]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida, exceto que anisol (20 equivalentes) foi usado na etapa de desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H). EM:ES- 286 (M-1).

**Exemplo 24. Preparação de ácido 5-(4-(pirimidin-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16a).**

[00224] **[0143]** Etapa 1: **1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (13b)**. A uma mistura de 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** (3,00 g, 6,94 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,85 g, 7,29 mmol), acetato de potássio (1,36g, 13,90 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (283 mg, 0,334 mmol) em dioxano (50 mL) foi desgaseificada e agitada a 90 °C. Após um período de 18

h, mais bis(pinacolato)diboro (0,352 g, 1,39mmol), acetato de potássio (0,272 g, 2,78 mmol), e Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e p-dioxano ( 5mL) foram adicionados e a mistura desgaseificada. Após um período de 4 h, a mistura reacional foi diluída com água e extraída com etilacetato. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de sílica-gel de 80 g usando 100 % hexano a 60 % de acetato de etila em hexano para fornecer 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **13b** (2,50 g, 5,21mmol) (75%), <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,75 (m, 4H), 5,29(s,2H), 4,15 (m, 2H), 3,76 (m, 3H),1,35 (m, 12H),1,14 (m, 3H).



### Legenda da Figura:

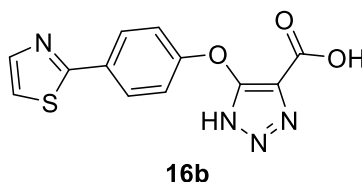
dioxano.

[00225] [0144] **Etapa 2: 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(pirimidin-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (14b)**. O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 Etapa 1, exceto que K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> foi usado como uma base. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,68 – 8,54 (m, 1H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H),

7,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM:ES+ 453,87 (M+23).

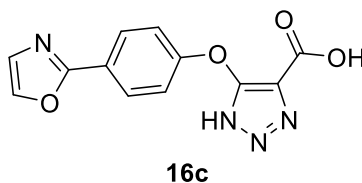
[00226] **[0145] Etapa 3: ácido 5-(4-(pirimidin-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16a).** O composto do título foi preparado de 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(pirimidin-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **14b** como descrito no Exemplo **11** etapa 2 e etapa 3 exceto que a reação de TFA foi realizada em ta.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H). EM:ES- 281,86 (M-1).

**Exemplo 25. Preparação de ácido 5-(4-(tiazol-2-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16b).**



[00227] **[0146]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 24 usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como uma base para a reação de acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EM:ES- 286,96 (M-1).

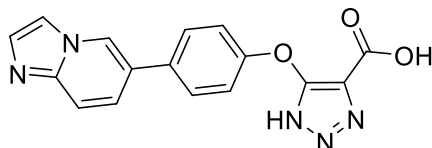
**Exemplo 26. Preparação de ácido 5-(4-(oxazol-2-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16c).**



[00228] **[0147]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 24 usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como uma base para a reação de acoplamento cruzado e e a desproteção de PMB foi realizada a 50 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,19 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H).

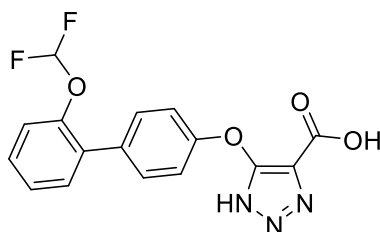
**Exemplo 27. Preparação de ácido 5-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16d).**



16d

[00229] **[0148]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 26.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 – 7,79 (m, 3H), 7,73 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H).

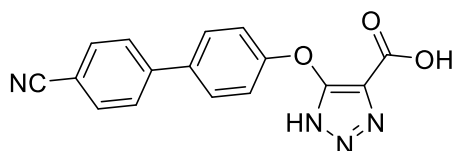
**Exemplo 28. Preparação de ácido 5-((2'-(difluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16e).**



16e

[00230] **[0149]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos 26.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,48 – 7,39 (m, 4H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 3H), EM:ES+ 369,98 (M+23).

**Exemplo 29. Preparação de ácido 5-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12n).**

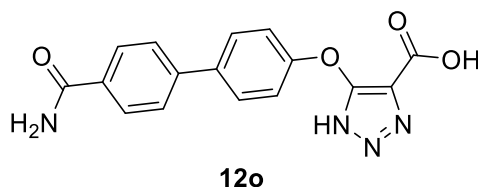


12n

[00231] **[0150]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** como material de partida e  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  em tolueno-  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a 1M em condições de 80 °C para a reação de

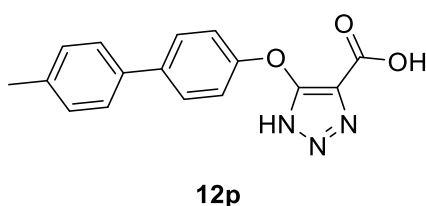
acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,90 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,19 (m, 2H). EM:ES- 305,1 (M-1).

**Exemplo 30. Preparação de ácido 5-((4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12o).**



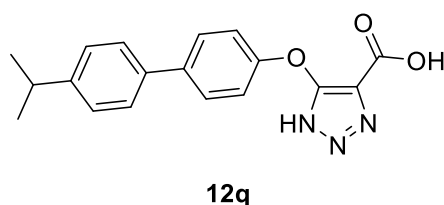
[00232] **[0151]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** como material de partida e  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  em tolueno- 1M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em condições de 80 °C para a reação de acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,99 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,14 (m, 2H). EM:ES- 323,8 (M-1).

**Exemplo 31. Preparação de ácido 5-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12p).**



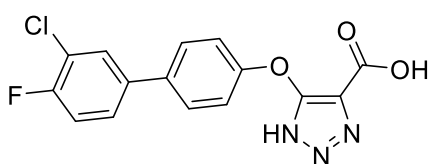
[00233] **[0152]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato etila **9b** como material de partida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

**Exemplo 32. Preparação de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12q).**



[00234] **[0153]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H). EM:ES- 322,07 (M-1).

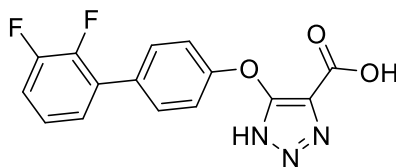
**Exemplo 33. Preparação de ácido 5-((3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12r).**



12r

[00235] **[0154]** O composto do título foi preparado como descrito no exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida exceto que anisol (20 equivalentes) foi usado na etapa de desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,85 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H). EM:ES- 331,98 (M-1).

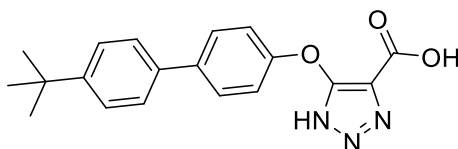
**Exemplo 34. Preparação de ácido 5-((2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12s).**



12s

[00236] **[0155]** O composto do título foi preparado como descrito no exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida exceto que anisol (20 equivalentes) foi usado na etapa de desproteção.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (m, 2H), 7,46 – 7,24 (m, 3H), 7,20 – 7,15 (m, 2H). EM:ES-1 315,99 (M-1).

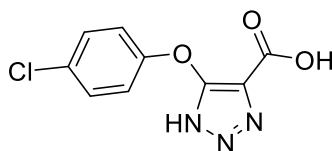
**Exemplo 35. Preparação de ácido 5-((4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12t).**



12t

[00237] **[0156]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida exceto que anisol (20 equivalentes) foi usado na etapa de desproteção. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

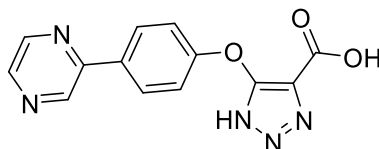
**Exemplo 36. Preparação de ácido 5-(4-clorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8k).**



8k

[00238] **[0157]** O composto foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56 – 7,28 (m, 2H), 7,15 – 7,00 (m, 2H). EM:ES- 237,99 (M-1).

**Exemplo 37. Preparação de ácido 5-(4-(pirazin-2-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16f).**

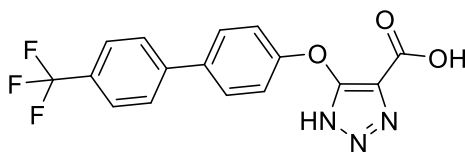


16f

[00239] **[0158]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo **24** usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como uma base para a reação de acoplamento cruzado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15

(m, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H). EM:ES- 281,86 (M-1).

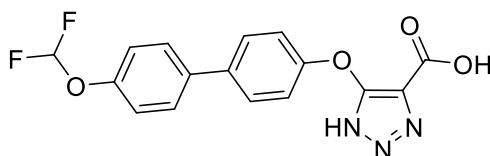
**Exemplo 38. Preparação de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12u).**



12u

[00240] **[0159]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,21– 7,15 (m, 2H). EM:ES+ 349,96 (M+1).

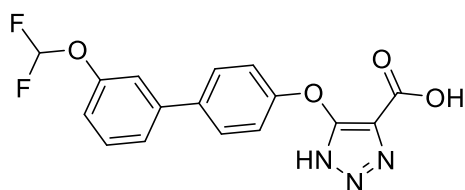
**Exemplo 39. Preparação de ácido 5-((4'-(difluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12v).**



12v

[00241] **[0160]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EM:ES- 345,93 (M-1).

**Exemplo 40. Preparação de ácido 5-((3'-(difluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16g).**

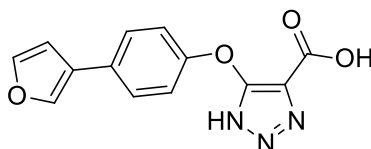


16g

[00242] **[0161]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 24 usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como uma base para a reação de

acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 3H).  $m/z$  345,79 (M-1).

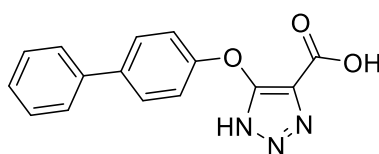
**Exemplo 41. Preparação de ácido 5-(4-(furan-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12x).**



12x

[00243] **[0162]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **9b** como material de partida e a adição de anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,71 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H).

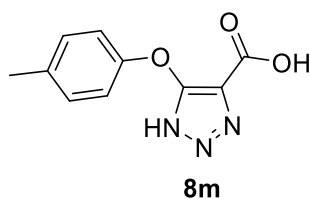
**Exemplo 42. Preparação de ácido 5-([1,1'-bifenil]-4-ilóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8l).**



8l

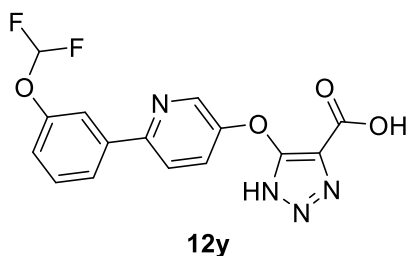
[00244] **[0163]** O composto foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,67 – 7,60 (m, 4H), 7,44 (dd,  $J = 10,4, 4,8$  Hz, 2H), 7,34 (dt,  $J = 9,2, 4,3$  Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H).

**Exemplo 43. Preparação de ácido 5-(p-tolilóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8m).**



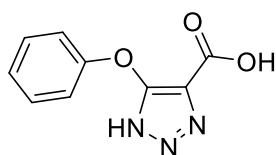
[00245] **[0164]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,14 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

**Exemplo 44. Preparação de ácido 5-((6-(3-(difluorometóxi)fenil)piridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12y).**



[00246] **[0165]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 exceto que usando 5-((6-cloropiridin-3-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila para a reação de acoplamento cruzado. O 5-((6-cloropiridin-3-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila foi preparado como descrito no Exemplo **6** de 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **4b** e 6-cloropiridin-3-ol. Para a desproteção de PMB, anisol foi adicionado à mistura de reação.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 7,53 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 73,5$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 8,0, 1,8$  Hz, 1H). MS : ES+ 349,10 (M+1).

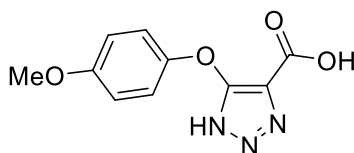
**Exemplo 45. Preparação de ácido 5-fenóxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8n).**



8n

[00247] **[0166]** O composto do título foi preparado de ácido 5-(4-clorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **8k** de Exemplo **36** por tratamento com Pd/C em MeOH sob 1 atm de hidrogênio. O metil éster resultante foi hidrolisado como descrito no Exemplo **1** e **2**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H). EM:ES- 204,08 (M-1).

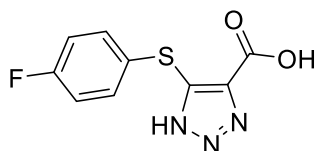
**Exemplo 46. Preparação de ácido 5-(4-metoxifenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8o).**



8o

[00248] **[0167]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,07 – 7,00 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 3,72 (s, 3H). EM:ES+ 258,07 (M+23).

**Exemplo 47. Preparação de ácido 5-((4-fluorofenil)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8p).**

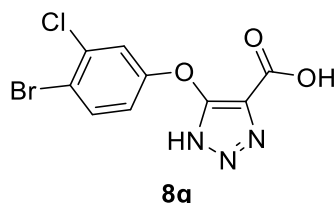


8p

[00249] **[0168]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 4-fluorotiofenol para a adição em 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

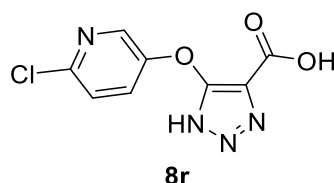
$\delta$  7,55 (s, 2H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H). EM:ES+ 262,03 (M+23).

**Exemplo 48. Preparação de ácido 5-(4-bromo-3-clorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8q).**



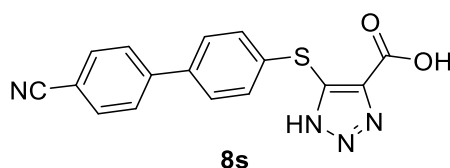
[00250] **[0169]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H). EM:ES- 315,86 (M-1).

**Exemplo 49. Preparação de ácido 5-((6-cloropiridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8r).**



[00251] **[0170]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,32 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H). EM:ES+ 241,08 (M+23).

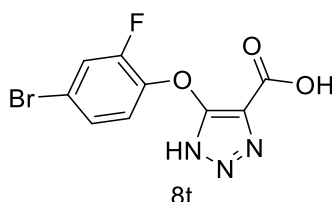
**Exemplo 50. Preparação de ácido 5-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-íla)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8s).**



[00252] **[0171]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 4'-mercapto-[1,1'-bifenil]-4-

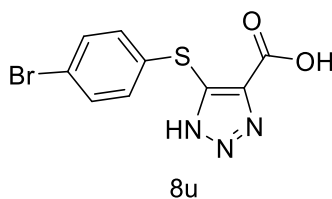
carbonitrila para a adição em 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,90 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H). EM:ES- 320,87 (M-1).

**Exemplo 51. Preparação de ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8t).**



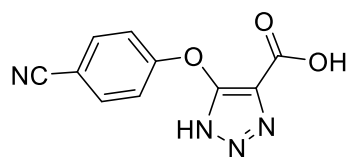
[00253] **[0172]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  para a adição de fenol e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,74 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1H). EM:ES+ 323,99 (M+23).

**Exemplo 52. Preparação de ácido 5-((4-bromofenil)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8u).**



[00254] **[0173]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 4-bromotiofenol para a adição em 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H). EM:ES + 321,95 (M+23).

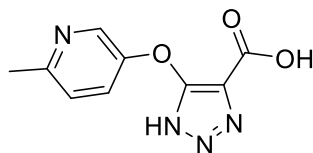
**Exemplo 53. Preparação de ácido 5-(4-cianofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8v).**



8v

[00255] **[0174]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,73 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,98 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H). EM:ES- 229,03(M-1).

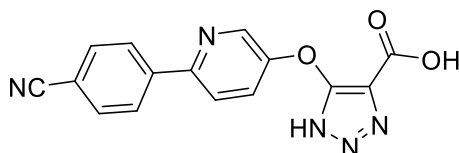
**Exemplo 54. Preparação de ácido 5-((6-metilpiridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8x).**



8x

[00256] **[0175]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,38 (dd,  $J = 8,9, 2,7$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). EM:ES+ 221,18(M+1).

**Exemplo 55. Preparação de ácido 5-((6-(4-cianofenil)piridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12z).**

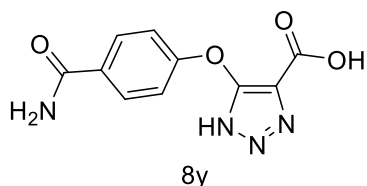


12z

[00257] **[0176]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8r** para a reação de acoplamento cruzado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,42 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H),

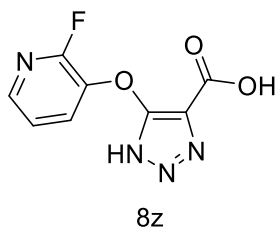
7,38 (m, 1H). EM:ES- 306,08 (M-1).

**Exemplo 56. Preparação de ácido 5-(4-carbamoilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8y).**



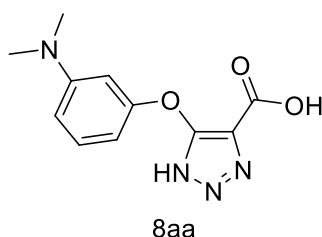
[00258] **[0177]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H). EM:ES- 247,00 (M-1).

**Exemplo 57. Preparação de ácido 5-((2-fluoropiridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8z).**



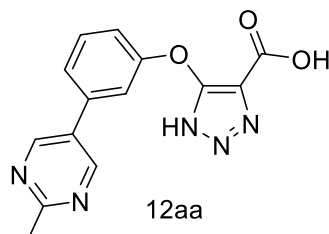
[00259] **[0178]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32, (m, 1H). EM:ES+ 225,14 (M+1).

**Exemplo 58. Preparação de ácido 5-(3-(dimetilamino)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8aa).**



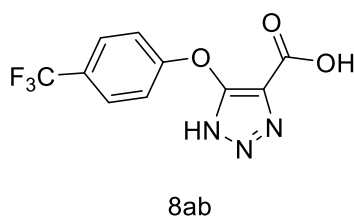
[00260] **[0179]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), EM:ES- 247,11 (M-1).

**Exemplo 59. Preparação de ácido 5-(3-(2-metilpirimidin-5-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aa).**



[00261] **[0180]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo **11** usando o intermediário de **8g** para a reação de acoplamento cruzado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H). EM:ES+ 298,19 (M+1).

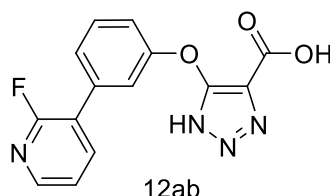
**Exemplo 60. Preparação de ácido 5-(4-(trifluorometil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ab).**



[00262] **[0181]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-

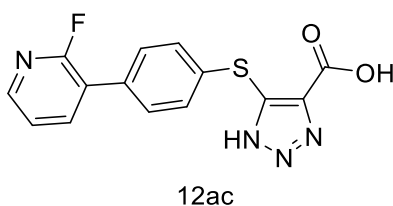
1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H). EM:ES- 272,01 (M-1).

**Exemplo 61. Preparação de ácido 5-(3-(2-fluoropiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ab).**



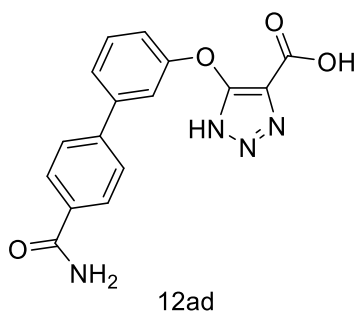
[00263] **[0182]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8g** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 1H), 7,46 (ddd,  $J = 10,4, 7,0, 4,9$  Hz, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,13 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H). EM:ES+ 301,18 (M+1).

**Exemplo 62. Preparação de ácido 5-((4-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ac).**



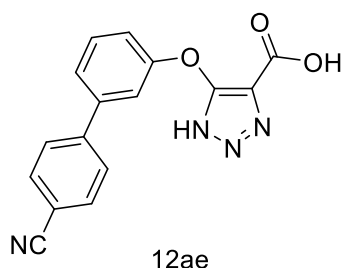
[00264] **[0183]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8u** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,27 – 8,22 (m, 1H), 8,19 – 8,06 (m, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 1H). EM:ES- 315,04 (M- 1).

**Exemplo 63. Preparação de ácido 5-((4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ad).**



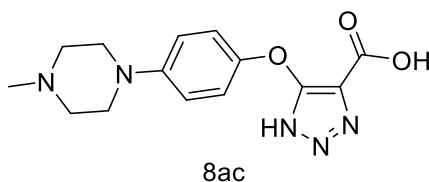
[00265] **[0184]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8g** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H). EM:ES+ 325,20 (M+1).

**Exemplo 64. Preparação de ácido 5-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ae).**



[00266] **[0185]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8g** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (m, 4H), 7,59 – 7,40 (m, 3H), 7,13 – 7,03 (m, 1H). EM:ES- 305,15 (M-1).

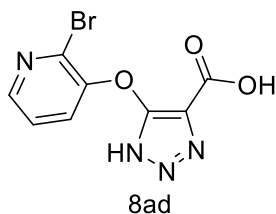
**Exemplo 65. Preparação de ácido 5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ac).**



[00267] **[0186]** Ao 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(piperazin-1-il)fenóxi)-1H-

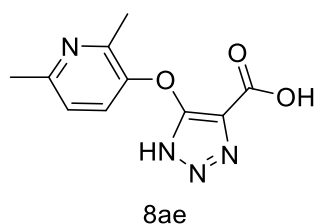
1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (0,280, 0,661 mmol) (intermediário de **8b**) em THF (3 mL) e ácido acético (0,6mL) foi adicionado formaldeído em solução de água (177 uL, 2,18 mmol). Após um período de 30 min, foi adicionado o triacetoxiboroidreto (150 mg, 0,708 mmol) em porções. Após um período de 15 min, a mistura reacional foi extraída com EA e NaHCO<sub>3</sub>, o EA coletado, secado sobre sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura foi purificada em uma coluna de 40 g com DCM a 10 % de MeOH em DCM (carga com DCM/MeOH) para fornecer 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (0,200 g, 0,457 mmol). Como descrito para o Exemplo **8b** após desproteção e hidrólise do composto do título foi obtido (0,214, 0,693 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,05 (m, 4H), 3,34 (s, 8H), 2,96 (s, 3H). EM:ES+ 304,24 (M+1).

**Exemplo 66. Preparação de ácido 5-((2-bromopiridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ad).**



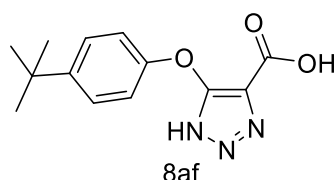
[00268] **[0187]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1,4,6 Hz, 1H). EM:ES+ 283,95 (M+1).

**Exemplo 67. Preparação de ácido 5-((2,6-dimetilpiridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ae).**



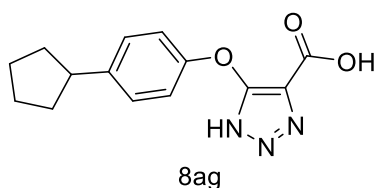
[00269] **[0188]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). EM:ES+ 234,07 (M+1).

**Exemplo 68. Preparação de ácido 5-(4-(terc-butil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8af).**



[00270] **[0189]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 1,25 (s, 9H). EM:ES+ 262,20 (M+1).

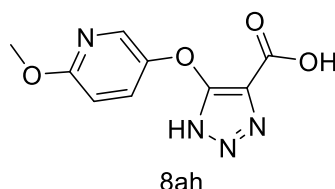
**Exemplo 69. Preparação de ácido 5-(4-ciclopentilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ag).**



[00271] **[0190]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  e

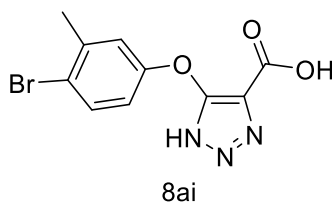
anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 3,05 – 2,80 (m, 1H), 2,14 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 1,58 – 1,33 (m, 2H). EM:ES- 272,20 (M-1).

**Exemplo 70. Preparação de ácido 5-((6-metoxipiridin-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ah).**



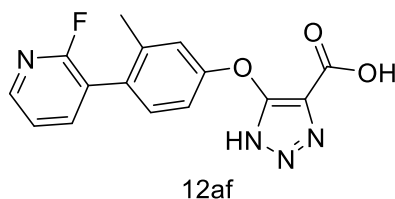
[00272] **[0191]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  para a adição de derivado de fenol e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 9,0, 3,0$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H). EM:ES- 235,14 (M-1).

**Exemplo 71. Preparação de ácido 5-(4-bromo-3-metilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ai).**



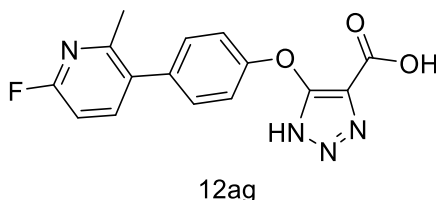
[00273] **[0192]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,46 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 2,34 (s, 3H). EM:ES+ 256 (M+2-44).

**Exemplo 72. Preparação de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-3-íla)-3-metilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12af).**



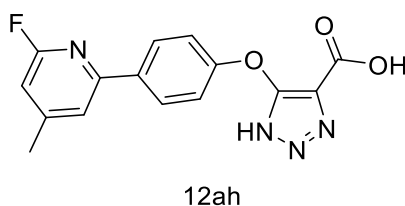
[00274] **[0193]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8ai** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,05 – 7,76 (m, 1H), 7,65 – 7,31 (m, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 2,10 (s, 3H). EM:ES+ 271 (M+1-44).

**Exemplo 73. Preparação de ácido 5-(4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ag).**



[00275] **[0194]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,80 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). EM:ES- 313,18 (M-1).

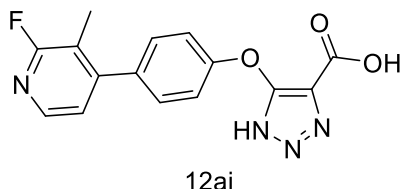
**Exemplo 74. Preparação de ácido 5-(4-(6-fluoro-4-metilpiridin-2-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ah).**



[00276] **[0195]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

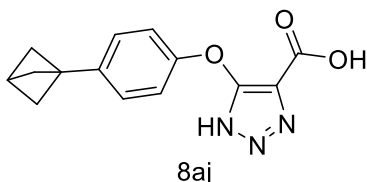
DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 – 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). EM:ES+ 315,20 (M+1).

**Exemplo 75. Preparação de ácido 5-(4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ai).**



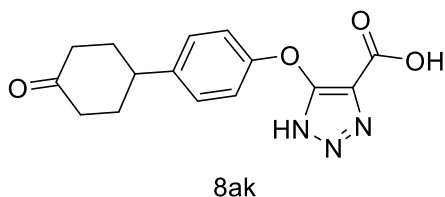
[00277] **[0196]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,19– 7,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). ES+ 315,20 (M+1).

**Exemplo 76. Preparação de ácido 5-(4-(3-biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8aj).**



[00278] **[0197]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 – 7,08 (m, 2H), 7,09 – 6,89 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,07 (s, 6H). EM:ES+ 272,14 (M+1).

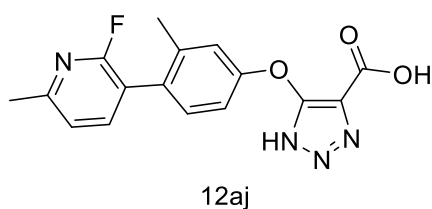
**Exemplo 77. Preparação de ácido 5-(4-(4-oxociclo-hexil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ak).**



[00279] **[0198]** O composto do título foi preparado como descrito

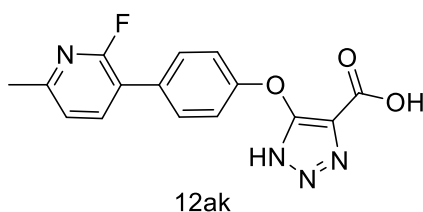
nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,29 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,75 (m, 2H). EM:ES- 300,13 (M-1).

**Exemplo 78. Preparação de ácido 5-(4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-ila)-3-metilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aj).**



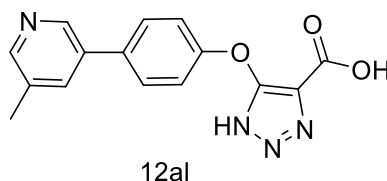
[00280] **[0199]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8ai** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). EM:ES+ 329,20 (M+1).

**Exemplo 79. Preparação de ácido 5-(4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ak).**

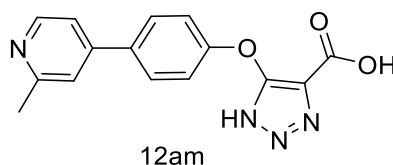


[00281] **[0200]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (dd, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). EM:ES+ 315,17 (M+1).

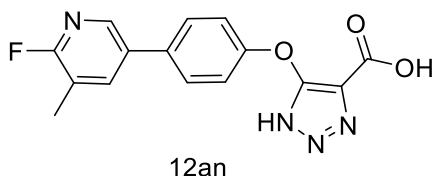
**Exemplo 80. Preparação de ácido 5-(4-(5-metilpiridin-3-il)fenóxi)-**

**1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12al).**

[00282] **[0201]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H). EM:ES+ 297,24 (M+1).

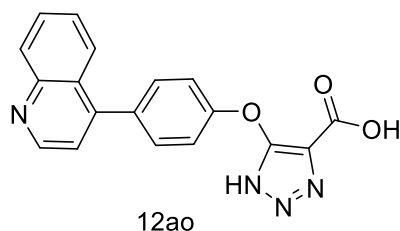
**Exemplo 81. Preparação de ácido 5-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12am).**

[00283] **[0202]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,92 (s, mH), 7,78 – 7,63 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H). EM:ES+ 297,24 (M+1).

**Exemplo 82. Preparação de ácido 5-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12an).**

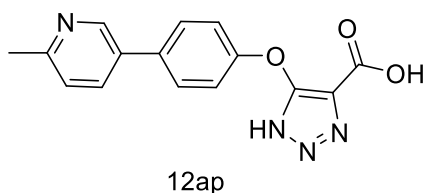
[00284] **[0203]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). EM:ES+ 315,20 (M+1).

**Exemplo 83. Preparação de ácido 5-(4-(quinolin-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ao).**



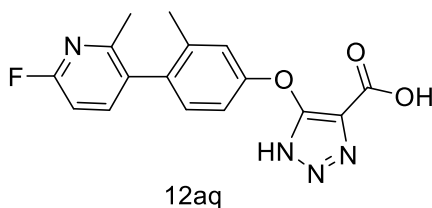
[00285] **[0204]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,37 – 7,22 (m, 2H). EM:ES- 331,19 (M-1).

**Exemplo 84. Preparação de ácido 5-(4-(6-metilpiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ap).**



[00286] **[0205]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **8a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,66 – 8,45 (m, 1H), 8,10 – 7,64 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H). EM:ES+ 297,19 (M+1).

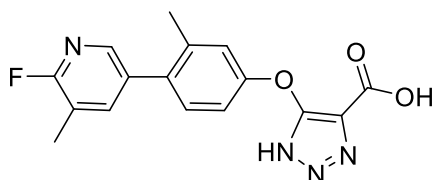
**Exemplo 85. Preparação de ácido 5-(4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-ila)-3-metilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aq).**



[00287] **[0206]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8ai** para a reação de

acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,67 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,04 – 6,91 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). EM:ES- 327,12 (M-1).

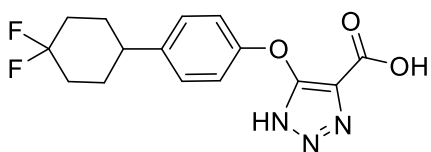
**Exemplo 86. Preparação de ácido 5-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-íla)-3-metilfenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ar).**



12ar

[00288] **[0207]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8ai** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , 7,93 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). EM:ES- 327,18 (M-1).

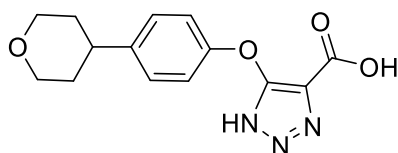
**Exemplo 87. Preparação de ácido 5-(4-(4,4-difluorociclohexil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8al).**



8al

[00289] **[0208]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,28 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,29 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,75 (m, 2H). EM:ES+ 324,18 (M+1).

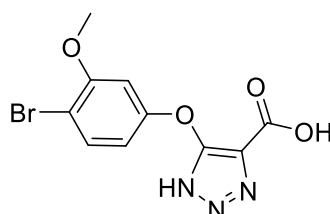
**Exemplo 88. Preparação de ácido 5-(4-(tetra-hidro-2H-pyran-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12as).**



12as

[00290] **[0209]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **9a** para a reação de acoplamento cruzado com 2-(3,6-diidro-2H-iran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano seguido por hidrogenação em 1 atm com Pd/C em MeOH durante 4h. Anisol foi usado para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 11,5, 2,2Hz, 2H), 3,40 (td, J = 11,3, 2,8 Hz, 2H), 2,84 – 2,65 (m, 1H), 1,80 – 1,45 (m, 4H). EM:ES- 288,13 (M-1).

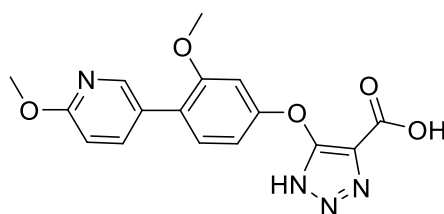
**Exemplo 89. Preparação de ácido 5-(4-bromo-3-metoxifenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8am).**



8am

[00291] **[0210]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). EM:ES+ 312,01 (M+1)

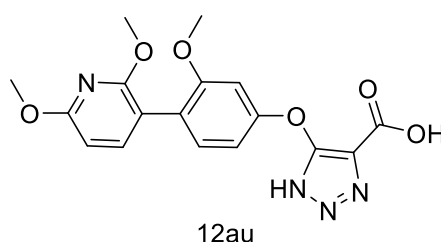
**Exemplo 90. Preparação de ácido 5-(3-metóxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12at).**



12at

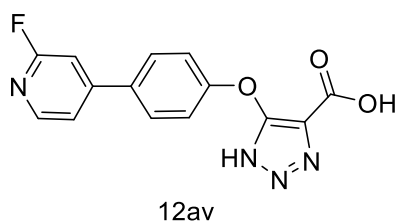
[00292] **[0211]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8am** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). EM:ES+ 343,24 (M+1).

**Exemplo 91. Preparação de ácido 5-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-íla)-3-metoxifenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12au).**



[00293] **[0212]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8am** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,42 – 6,33 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). EM:ES+ 395,19 (M+23).

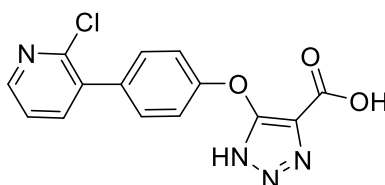
**Exemplo 92. Preparação de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12av).**



[00294] **[0213]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H). EM:ES-299,15

(M+23).

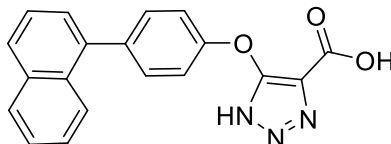
**Exemplo 93. Preparação de ácido 5-(4-(2-cloropiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aw).**



12aw

[00295] **[0214]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,41 (dd,  $J = 4,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 7,6, 1,9$  Hz, 1H), 7,54 – 7,45(m, 3H), 7,16 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H). EM:ES-315,01 (M-1).

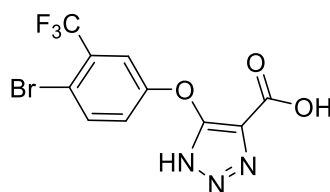
**Exemplo 94. Preparação de ácido 5-(4-(1-naphthyl)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ax).**



12ax

[00296] **[0215]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (m, 2H), 7,81 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 6H), 7,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). EM:ES- 330,11 (M-1).

**Exemplo 95. Preparação de ácido 5-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8an).**

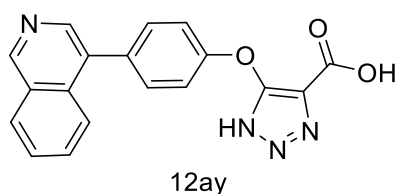


8an

[00297] **[0216]** O composto do título foi preparado como descrito

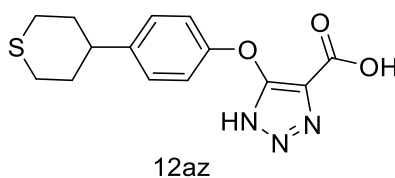
nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H). EM:ES- 350,02(M-1).

**Exemplo 96. Preparação de ácido 5-(4-(isoquinolin-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ay).**



[00298] **[0217]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,92 (m, 2H), 7,93 – 7,79 (m, 1H), 7,67 – 7,46 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EM:ES+ 333,13 (M+1).

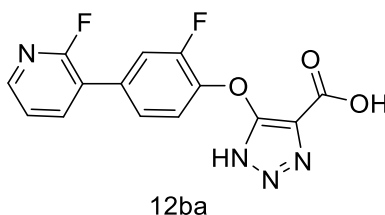
**Exemplo 97. Preparação de ácido 5-(4-(tetra-hidro-2H-tiopyran-4-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12az).**



[00299] **[0218]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos **88** usando o intermediário de **9a** para a reação de acoplamento cruzado com 2-(3,6-diidro-2H-tioiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano seguido por hidrogenação em 1 atm com Pd/C em MeOH durante 4H. Anisol foi usado para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,68 (m Hz, 2H). EM:ES- 304,09 (M-

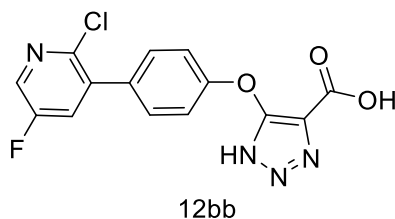
1).

**Exemplo 98. Preparação de ácido 5-(2-fluoro-4-(2-fluoropiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ba).**



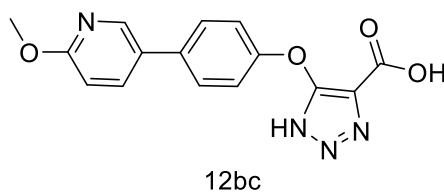
[00300] **[0219]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8t** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,10 (ddd,  $J = 9,7, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,33 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H). MS : ES- 317,01 (M-1).

**Exemplo 99. Preparação de ácido 5-(4-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bb).**



[00301] **[0220]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,96 (dd,  $J = 8,7, 3,0$  Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H). EM:ES- 333,00 (M-1).

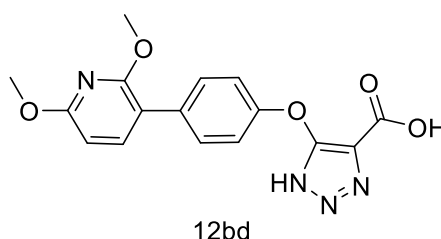
**Exemplo 100. Preparação de ácido 5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bc).**



[00302] **[0221]** O composto do título foi preparado como descrito no

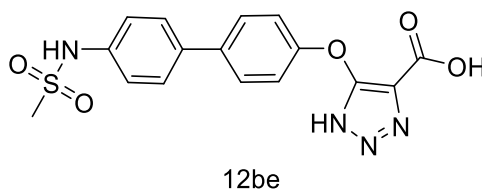
Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). EM:ES+ 335,11 (M+23).

**Exemplo 101. Preparação de ácido 5-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bd).**



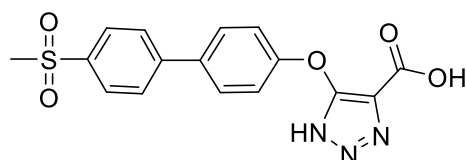
[00303] **[0222]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 3,89 (s, 6H). EM:ES- 341,13 (M-1).

**Exemplo 102. Preparação de ácido 5-((4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12be).**



[00304] **[0223]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,64 – 7,57 (m, 4H), 7,27 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,12 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,00 (s, 3H). EM:ES- 373,05 (M-1).

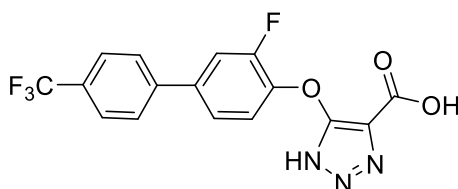
**Exemplo 103. Preparação de ácido 5-((4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bf).**



12bf

[00305] **[0224]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H). EM:ES- 358,10 (M-1).

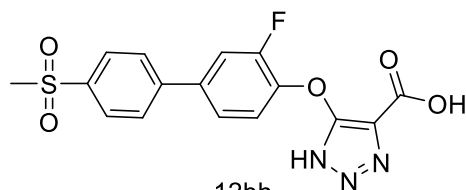
**Exemplo 104. Preparação de ácido 5-((3-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bg).**



12bg

[00306] **[0225]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8t** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 – 7,78 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H). EM:ES- 366,08 (M-1).

**Exemplo 105. Preparação de ácido 5-((3-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bh).**

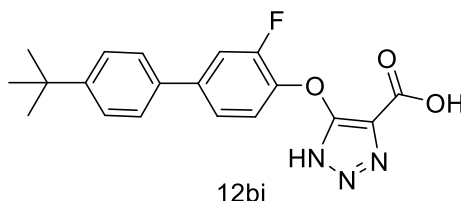


12bh

[00307] **[0226]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8t** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (s, 4H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz,

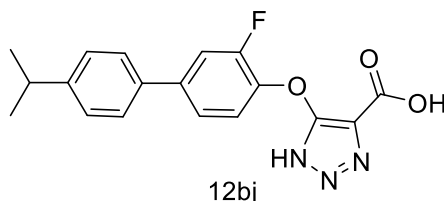
1H), 7,35(t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H). EM:ES- 376,06 (M-1).

**Exemplo 106. Preparação de ácido 5-((4'-(terc-butil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bi).**



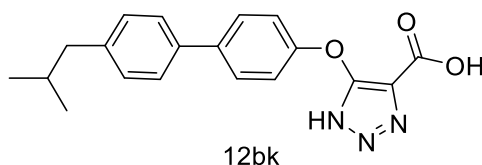
[00308] **[0227]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8t** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01(t, J = 8,5 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H). EM:ES- 354,11 (M-1).

**Exemplo 107. Preparação de ácido 5-((3-fluoro-4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bj).**



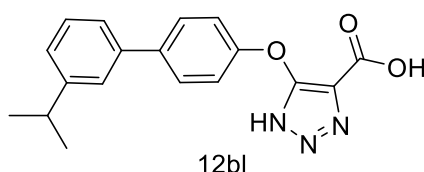
[00309] **[0228]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8t** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64-7,55 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,22 (m, 2H). EM:ES- 340,10 (M-1).

**Exemplo 108. Preparação de ácido 5-((4'-isobutil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bk).**



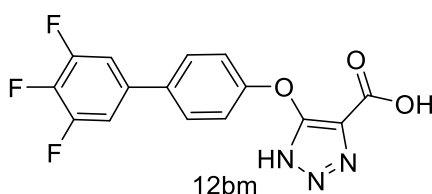
[00310] **[0229]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 2,17 – 1,60 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H). (CH<sub>2</sub> de isobutila sobrepõe-se com pico de DMSO- $d_6$ ). EM:ES+ 338,14 (M+1).

**Exemplo 109. Preparação de ácido 5-((3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bl).**



[00311] **[0230]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H). EM:ES+ 324,15 (M+1).

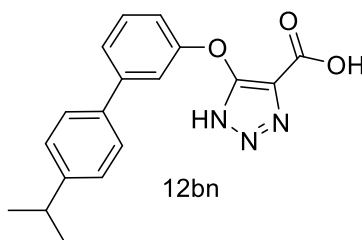
**Exemplo 110. Preparação de ácido 5-((3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bm).**



[00312] **[0231]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 4H), 6,95-6,88 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H). EM:ES- 334,06 (M-1).

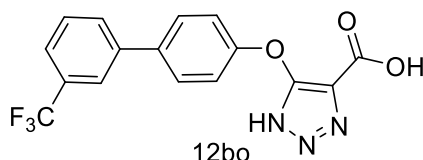
**Exemplo 111. Preparação de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-**

il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bn).



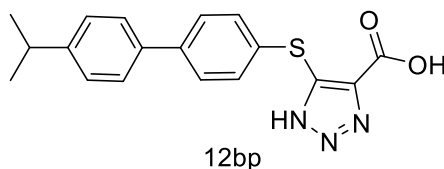
[00313] **[0232]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8g** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EM:ES- 322,13 (M-1).

**Exemplo 112. Preparação de ácido 5-((3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bo).**



[00314] **[0233]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EM:ES- 348,08 (M-1).

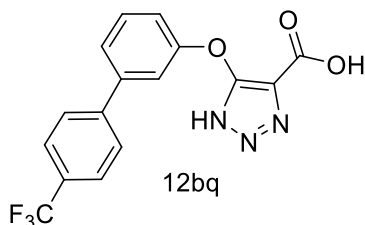
**Exemplo 113. Preparação de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-íla)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bp).**



[00315] **[0234]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8u** para a reação de acoplamento cruzado usando Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> como catalisador e anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 –

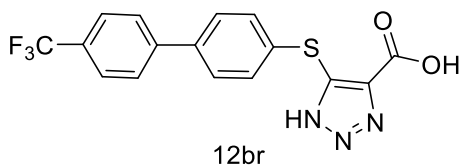
7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM:ES-338,14 (M-1).

**Exemplo 114. Preparação de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bq).**



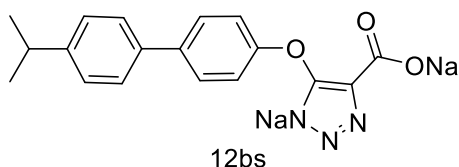
[00316] **[0235]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H). EM:ES- 348,08 (M-1).

**Exemplo 115. Preparação de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ila)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12br).**



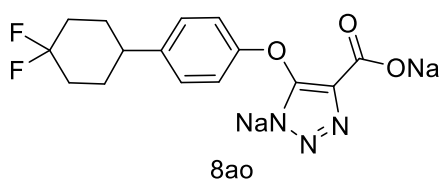
[00317] **[0236]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de **8u** para a reação de acoplamento cruzado, usando Pd( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) $_4$  como catalisador e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,89 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), EM:ES-364,04 (M-1).

**Exemplo 116. Preparação de sal de bis sódio de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bs).**



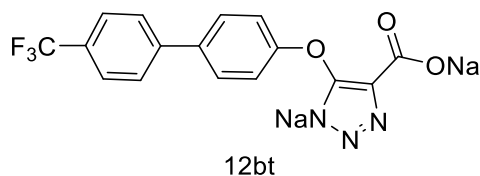
[00318] **[0237]** A uma suspensão de água (40 mL) de composto **12q** Exemplo **32** (0,400 g, 1,24 mmol) foi adicionado hidróxido de sódio a 1M ( 2,47 mL, 2,47 mmol) para fornecer uma solução que foi secada por congelamento para fornecer o composto do título (0,432 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,45 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02-6,60 (m, 2H), 3,15-2,76 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H). EM:ES+ 389,98 (M+23).

**Exemplo 117. Preparação de sal de bis sódio de ácido 5-(4-(4,4-difluorociclo-hexil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ao).**



[00319] **[0238]** A uma suspensão de água (40 mL) de composto **8al** Exemplo **87** (0,250 g, 0,773 mmol) foi adicionado hidróxido de sódio a 1M (1,55 mL, 1,55 mmol) para fornecer uma solução que foi secada por congelamento para fornecer o composto do título (0,260 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,11-6,86 (m, 2H), 6,82-6,34 (m, 2H), 2,76-2,51 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 2H). EM:ES+ 389,98 (M+23).

**Exemplo 118. Preparação de sal de bis sódio de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bt).**

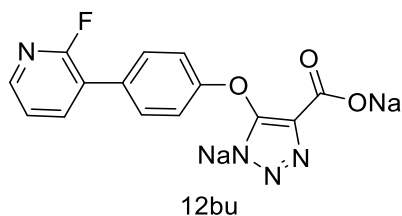


[00320] **[0239]** A uma suspensão de água (50 mL) de Composto **12u**, Exemplo **38** (0,800 g, 2,29 mmol), foi adicionado hidróxido de sódio a 1M (4,58 mL, 4,58 mmol) para fornecer uma solução que foi secada por congelamento para fornecer o composto do título (0,810 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H),

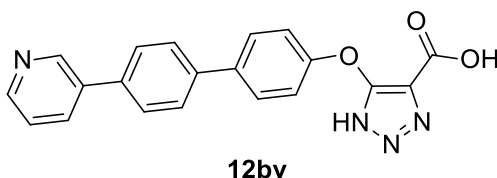
6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H). EM:ES- 348,01 (M-1).

**Exemplo 119. Preparação de sal de bis sódio de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-3-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bu).**

[00321] [0240] O composto do título foi preparado de **12h** Exemplo **18** como descrito nos exemplos **115** a **117**.



**Exemplo 120. Preparação de ácido 5-[4[4-(3-piridil)fenil]fenóxi]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bv).**



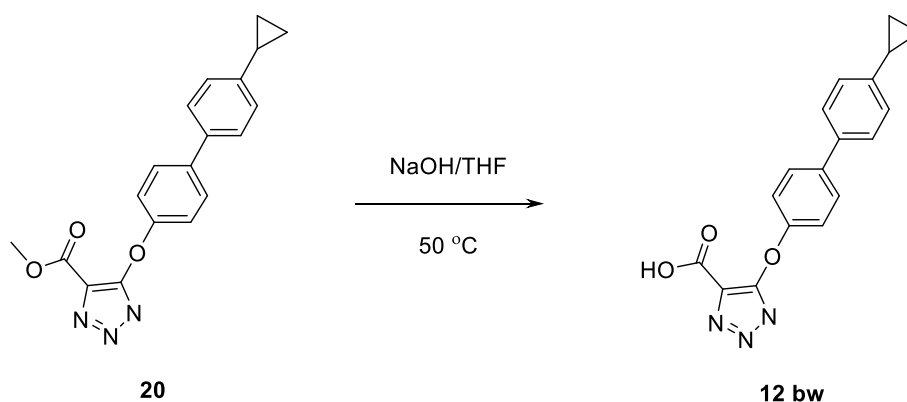
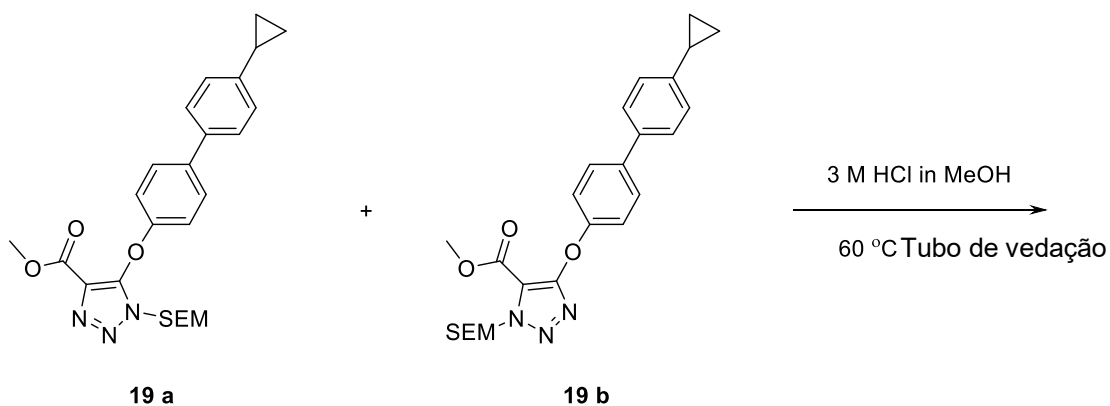
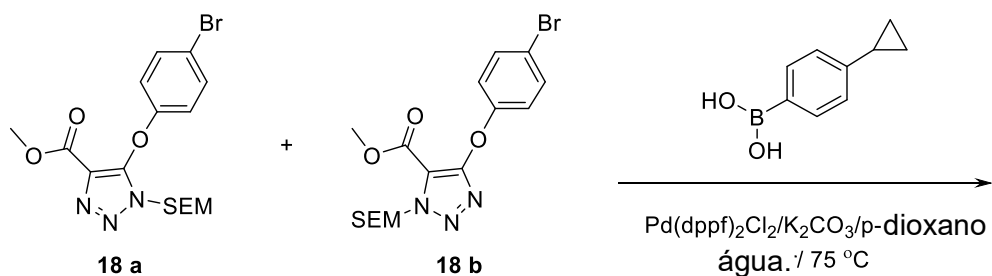
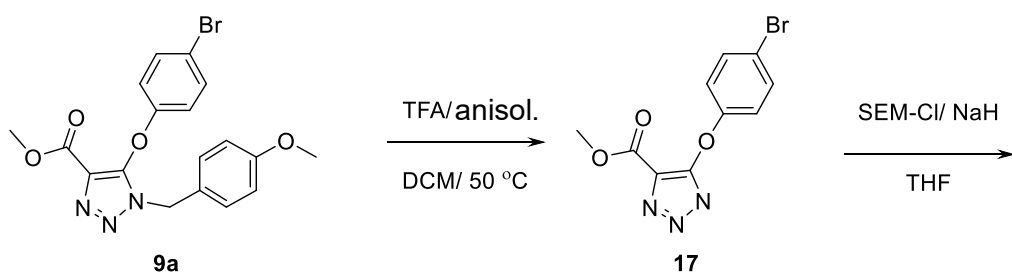
[00322] [0241] O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 11 usando o intermediário de etil éster protegido de PMB de Exemplo **10**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,77 – 7,65 (m, 3H), 7,22 – 7,07 (m, 2H). EM:ES+ 359,10 (M+1).

**Exemplo 121. Preparação de ácido 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bw).**

[00323] [0242] **Etapla 1: Metila 5-(4-bromofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (17).** A uma solução agitada de 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** (2 g, 4,78 mmol) e anisol (2,08 mL, 19,1 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (10 mL). A mistura reacional aquecida a 50 °C durante 5 h. A mistura foi em seguida concentrada e o resíduo foi suspenso em éter-hexano (2 ml-10 mL). A suspensão foi deixada agitar em ta durante a noite. O sólido foi filtrado e enxaguado com

hexanos para fornecer 5-(4-bromofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **17** (1,25 g, 88%) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

[00324] **[0243] Etapa 2: 5-(4-bromofenóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila e 4-(4-bromofenóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila (18a e 18 b).** A uma solução resfriada de 5-(4-bromofenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **17** (270 mg, 0,906 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado NaH (60%, 43,5 mg, 1,09 mmol) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 20 min, (2-(clorometóxi)etil)trimetilsilano (0,19 mL, 1,09 mmol) foi em seguida adicionado em uma porção e a mistura reacional agitada durante 2h em ta. O solvente foi concentrado e o resíduo foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto cru foi purificado em cartucho de sílica-gel (24 g) usando 0 a 40 % de EtOAc-Hexanes) para fornecer uma mistura de 5-(4-bromofenóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **18a** e 4-(4-bromofenóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila **18b** (220 mg, 57%) como um óleo de cor transparente que foi usado como tal para a etapa seguinte: um isômero é o principal e a regioseletividade não foi estabelecida.



[00325] **[0244] Etapa 3: 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila ou 4-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila**

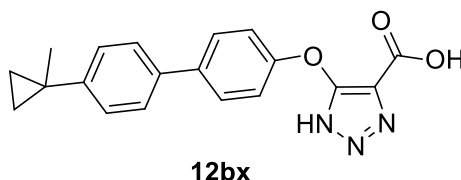
**(19a ou 19b).** A uma solução de 5-(4-bromofenóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **18a** e 4-((4-bromofenóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila **18b** (220 mg, 0,514 mmol) em p-dioxano (4 mL)-água (0,3 mL) foram adicionados ácido (4-ciclopropilfenil)borônico (100 mg, 0,616 mmol) e carbonato de potássio (163 mg, 1,18 mmol). Após degaseificação da reação, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 1,5 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O solvente foi purificado em sílica-gel (40 g) usando EtOAc-hexanos (0 a 100%) para fornecer 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **19a** ou 4-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila **19b** 150 mg, 63 %) como um sólido branco e regioisômero único. A regioquímica não foi estabelecida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,3Hz, 2H), 5,58 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,00 (ddd, J = 8,2, 6,3, 4,4 Hz, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 2H), 0,74 (dt, J = 6,6, 4,7 Hz, 2H), -0,02 (s, 9H).

[00326] **[0245] Etapa 4: 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (20).** 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **19a** ou 4-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila **19b** (33 mg, 0,07 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl a 3N em MeOH (1 mL). A mistura reacional foi agitada a 60 °C durante a noite. O solvente foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso. A fase orgânica foi coletada, secada

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O solvente foi purificado em um cartucho de sílica-gel de 12 g usando EtOAc-Hexanos (0 a 80%) para fornecer 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **20** (20 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,93 (ddd, J = 13,3, 8,6, 5,1 Hz, 1H), 1,07 – 0,93 (m, 2H), 0,73 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

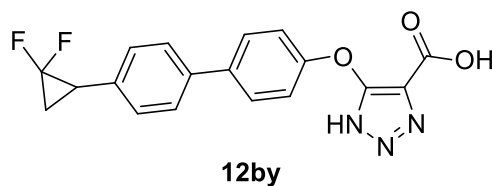
[00327] **[0246] Etapa 5: ácido 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12 bw).** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos **11**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 1,96 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,02 – 0,95 (m, 2H), 0,75 – 0,68 (m, 2H). EM:ES+ 322,13 (M+1).

**Exemplo 122. Preparação de ácido 5-((4'-(1-metilciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bx).**



[00328] **[0247]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos **121**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (brs, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 0,89 – 0,79 (m, 2H), 0,83 – 0,72 (m, 2H). EM:ES- 334,0 (M-1).

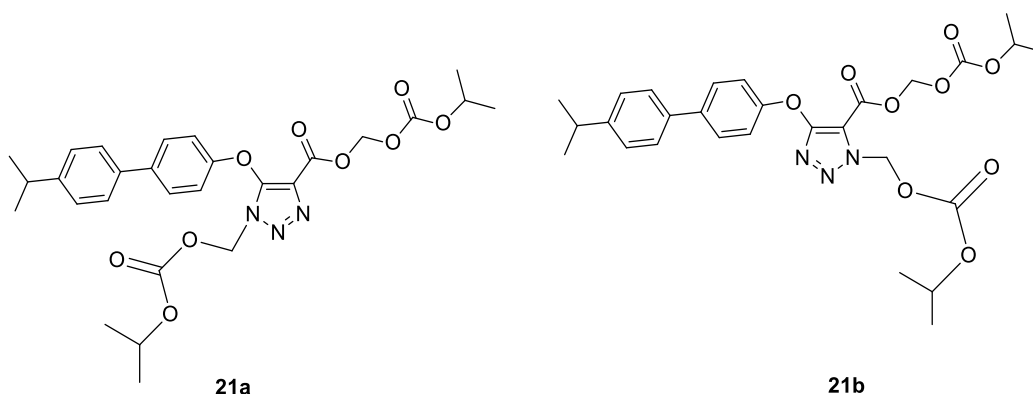
**Exemplo 123. Preparação de ácido 5-((4'-(2,2-difluorociclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12by).**



[00329] **[0248]** O composto do título foi preparado como descrito no

Exemplo 11 usando o intermediário **9a** para a reação de acoplamento cruzado e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,68 – 7,56 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 3,03 (ddd,  $J = 13,5, 11,1, 8,5$  Hz, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), EM:ES- 356,01 (M-1).

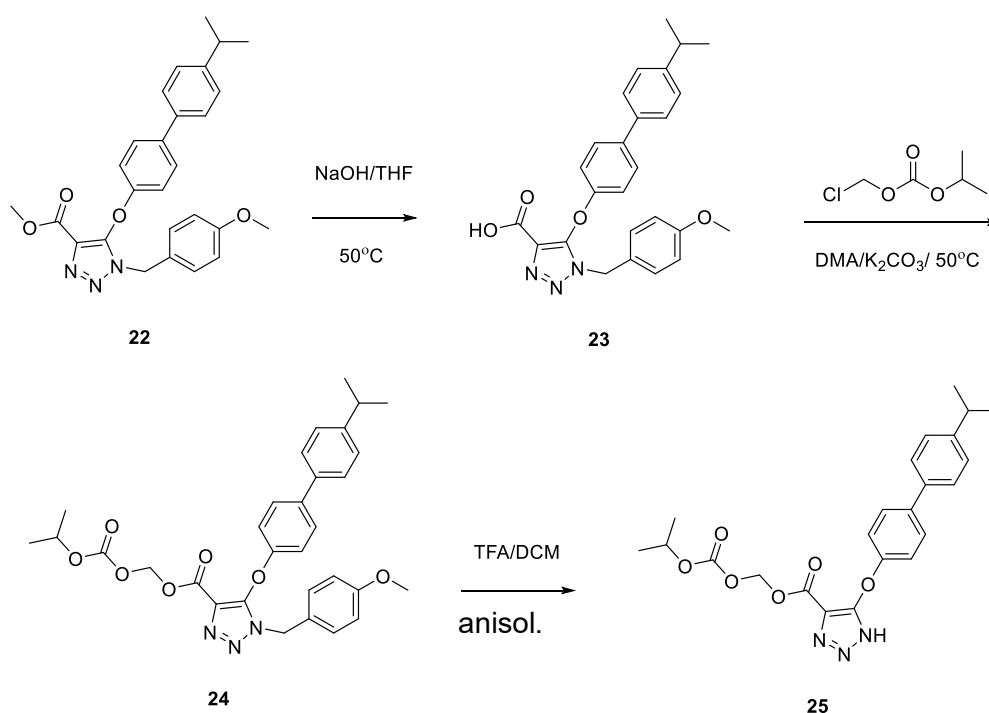
**Exemplo 124. Preparação de 1-(((isopropóxi-carbonil)óxi)metil)-5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de ((isopropoxicarbonil)óxi)metila (21a) e 1-(((isopropoxicarbonil)óxi)metil)-4-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de ((isopropoxicarbonil)óxi)metila (21b).**



[00330] **[0249]** A uma solução agitada de ácido 4-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (**12q**, 110 mg, 0,34 mmol) em DMA (1,5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (37 mg, 0,268 mmol), agitada em ta durante 30 min. e isopropil carbonato de clorometila líquido (164 mg, 1,07 mmol) foi adicionado, aquecido a 50 °C durante 24 h, acidificado com ácido cítrico a 10% aquoso, extraído com acetato de etila (3 x 5 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrados. O solvente foi purificado em 25 g de cartucho de  $\text{SiO}_2$  usando um gradiente de acetato de etila em hexanos (0 a 50%) como eluente para fornecer uma mistura de isômero de 1:2,5 do composto do título (97 mg, 25,7%) como óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, clorofórmio- $d$ , isômero menor)  $\delta$  7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 4H),

6,57 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 5,01 – 4,84 (m, 2H), 2,95 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,38 – 1,22 (m, 18H), <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d, isômero principal) δ 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 6,17 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,98 – 4,85 (m, 2H), 2,96 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (dd, J = 6,6, 5,9 Hz, 18H). EM:ES+ 556,24 (M+1).

**Exemplo 125. Preparação de 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de ((isopropoxicarbonil)óxi)metila (25).**



[00331] [0250] **Etapa 1: ácido 5-((4'-Isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (23).** A uma mistura de 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **22** (780 mg, 1,7 mmol) em THF (6,8 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (6,8 mL, 6,8 mmol), aquecida a 50 °C durante 4 h. O solvente foi parcialmente evaporado no rotavap, acidificado com HCl a 1N aquoso. Os sólidos foram filtrados, lavados com água (10 mL), secados para fornecer o composto do título **23** (640 mg, 84,6%) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,47 – 7,38 (m, 4H), 7,32 – 7,24 (m,

2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,83 – 6,73 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,95 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H). EM:ES-442.06 (M-1).

[00332] **[0251] Etapa 2: 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de**

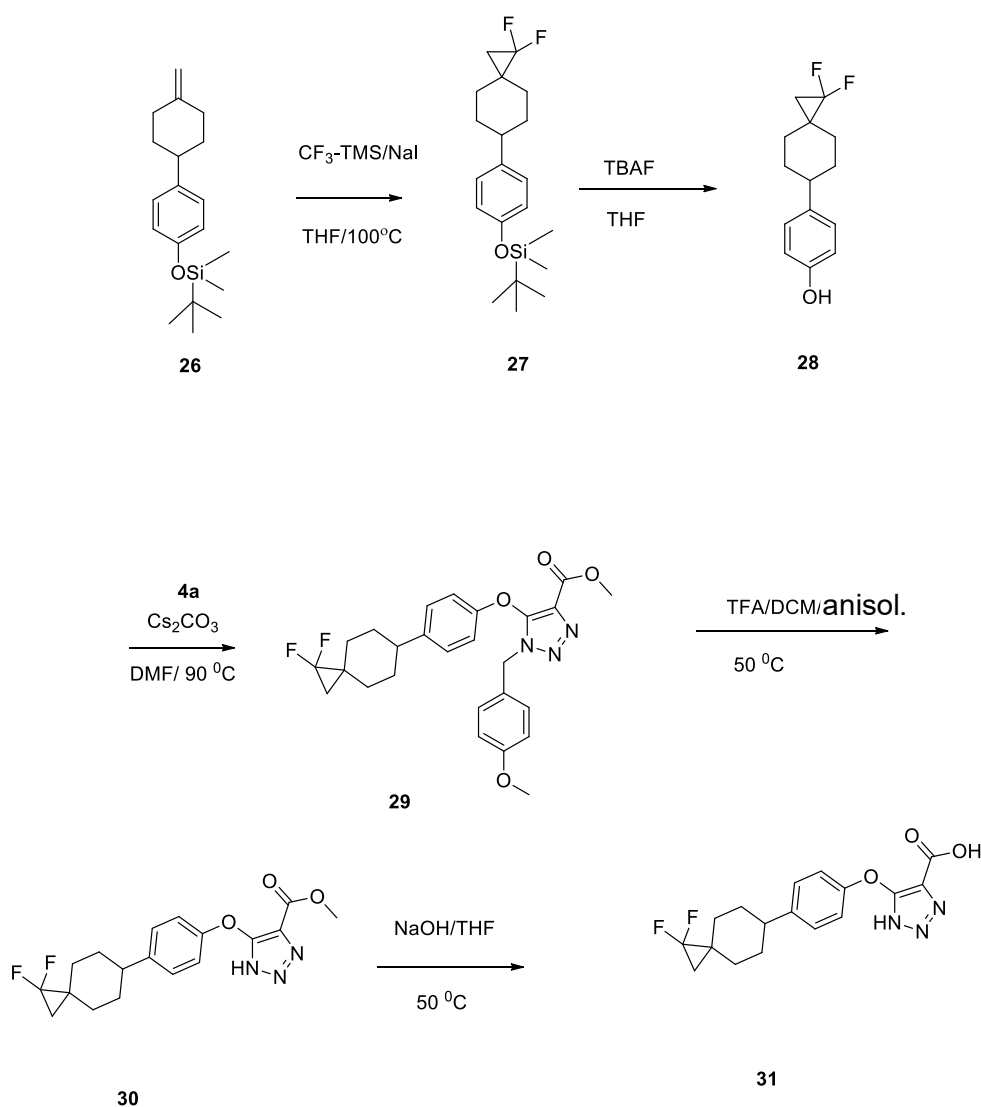
**((Isopropoxicarbonil)óxi)metila (24).** A uma solução agitada de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **23** (330 mg, 0,744 mmol) em DMA (3,0 mL) foi adicionado carbonato de potássio (77 mg, 0,558 mmol), que foi agitado em ta durante 30 min. À suspensão resultante foi adicionado isopropil carbonato de clorometila líquido (170 mg, 1,12 mmol), aquecida durante 6 h a 50 °C até a solução tornar-se clara, resfriada para ta, acidificada com ácido cítrico a 10% aquoso, extraída com acetato de etila (30 mL), lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrada. O solvente foi purificado em cartucho de SiO<sub>2</sub> de 40 g usando um gradiente de acetato de etila em hexanos (0 a 50%) como eluente para fornecer o composto do título (350 mg, 84.1%) como goma incolor. Rf = 0,19 (20% de EtOAc em hexanos). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,50 – 7,41 (m, 4H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,85 – 6,74 (m, 4H), 5,79 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,79 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 6H). EM:ES+ 560,25 (M+1).

[00333] **[0252] Etapa 3: 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de ((Isopropoxicarbonil)óxi)metila (25).**

A uma mistura agitada de 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de ((isopropoxicarbonil)óxi)metila (175 mg, 0,313 mmol) e anisol (338 mg, 3,13 mmol) em DCM (1,1 mL) foi adicionado TFA (5.4 mL), a solução resultante foi aquecida a 50 °C durante 1,5 h (confirmado por HPLC), resfriada para ta, concentrada, secada sob alto vácuo. O resíduo foi

triturado com hexanos e acetato de etila-hexanos para fornecer o composto do título **25** (97 mg, 70,6%) como um sólido branco.  $R_f = 0,19$  (20% de EtOAc em hexanos).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, clorofórmio-d)  $\delta$  7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 4H), 6,01 (s, 2H), 4,92 (hept,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 2,95 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,30 (d,  $J = 3,1$  Hz, 6H), 1,28 (d,  $J = 3,8$  Hz, 6H). EM:ES+ 440,05 (M+1).

**Exemplo 126. Preparação de ácido 5-(4-(4-(2,2-difluorociclopropil)ciclo-hexil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (31).**



[00334] **[0253] Etapa 1: (4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)dimetilsilano de terc-butila (27).** Em um tubo selado contendo (4-(4-metilenociclo-hexil)fenóxi)silano de *terc*-butildimetila **26**

(3g, 9,92 mmol) foram adicionados THF seco (60 mL), e iodeto de sódio (438 mg, 2,93 mmol). A mistura reacional foi desgaseificada e sob argônio foi adicionado trimetil(trifluorometil)silano líquido (7,37 mL, 49,8 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 3 hr seguida pela adição de outro equivalente de iodeto de sódio e agitada a 100 °C durante 4h. A mistura reacional foi concentrada e purificada em uma coluna de sílica-gel de 40 g usando-se 10% de acetato de etila em hexano para fornecer o composto do título **27** (2g, 5,67 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 (m,2H), 6,81-6,72 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,96-1,73 (m, 4H), 1,62-1,42 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

[00335] **[0254] Etapa 2: 4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenol (28)**. A uma solução agitada de (4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)dimetil-silano de *terc*-butila **27** (2 g, 5,67mmol) em THF (20 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutylamônio a 1M (17 mL, 17 mmol). Após um período de 2 hr, a mistura reacional foi concentrada e purificada em combiflash usando hexano/etilacetato a 0 a 30% para fornecer o composto do título **28** (1,2 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14-7,07 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,61-1,43 (m, 4 H), 1,10-1,02 (m, 2H).

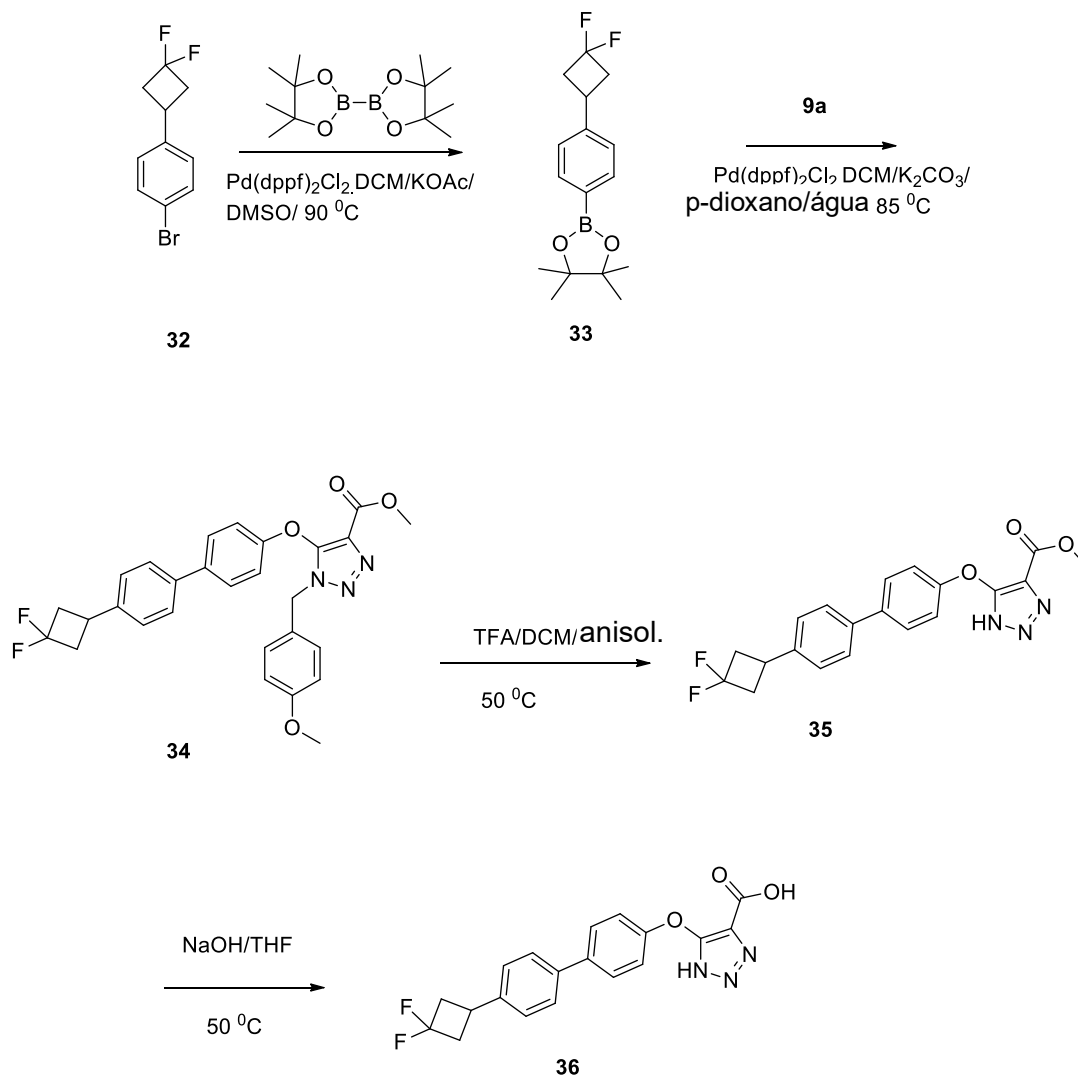
[00336] **[0255] Etapa 3: 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (29)**. A uma mistura de 4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenol **28** (1,22 g, 5,11 mmol) em DMF (12mL) foi adicionado a 0 °C carbonato de césio (3,47 g, 6,39 mmol). Após um período de 45 min em temperatura ambiente, a mistura reacional foi resfriada para 0 °C e uma solução de 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a** (1,20 g, 4,26 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante 6h. A mistura reacional foi despejada em água gelada e extraída com

acetato de etila. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em uma coluna de 40 g com 0-60% em hexano/etilacetato para fornecer o composto do título **29** (260 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,75 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,05 (m, 2H).

[00337] **[0256] Etapa 4: 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (30)**. Uma mistura de 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **29** (260 mg, 0,538 mmol) e anisol (292 µL, 2,69 mmol) em DCM/TFA (1 mL/ 2 mL) foi agitada a 50 °C durante 3h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna de sílica gel de 25 mg combiflash usando hexano e etilacetato para fornecer o composto do título **30** (140 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,69 – 1,42 (m, 4H), 1,17 – 1,06 (m, 2H).

[00338] **[0257] Etapa 5: ácido 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (31)**. A uma solução agitada de 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **30** (140 mg, 0,385 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado hidróxido de sódio a 1M (1,16 mL). A reação foi agitada a 50 °C durante 18 h. O THF foi evaporado e a camada aquosa lavada três vezes com acetato de etila. A camada aquosa foi diluída com água (5 mL) e acidificada, usando HCl a 1M, para pH 2. O sólido resultante foi filtrado e lavado com água para fornecer o composto do título **31** (35 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,23 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,62-1,32 (m, 4H) 1,22 (m, 2H). EM:ES-348,31 (M-1).

**Exemplo 127. Preparação de ácido 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-**

**[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (36).**

[00339] **[0258] Etapa 1: 2-(4-(3,3-difluorociclobutil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (33).** A uma mistura de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)benzeno **32** (1,7 g, 6,88 mmol) (J.Med.Chem. **2017**, 60, 9769-9789), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanona (2,27 mg, 8,94 mmol) e acetato de potássio (2,03 g, 20,6 mmol) foi adicionado DMSO (15 mL). A mistura foi purgada com gás de argônio durante 5 min, a esta mistura foi adicionado  $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (281 mg, 0,344 mmol) e a mistura foi aquecida a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3,30 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAc (2 X 40 mL). Os materiais orgânicos combinados foram lavados com água (20

mL), salmoura, secados, e concentrados. O solvente foi purificado em cartucho de SiO<sub>2</sub> usando 0 a 20% de EtOAc-hexanos para fornecer o composto do título **33** (1,2 g) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,25 (m, 1H), 3,08– 2,89 (m, 2H), 2,80 – 2,48 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

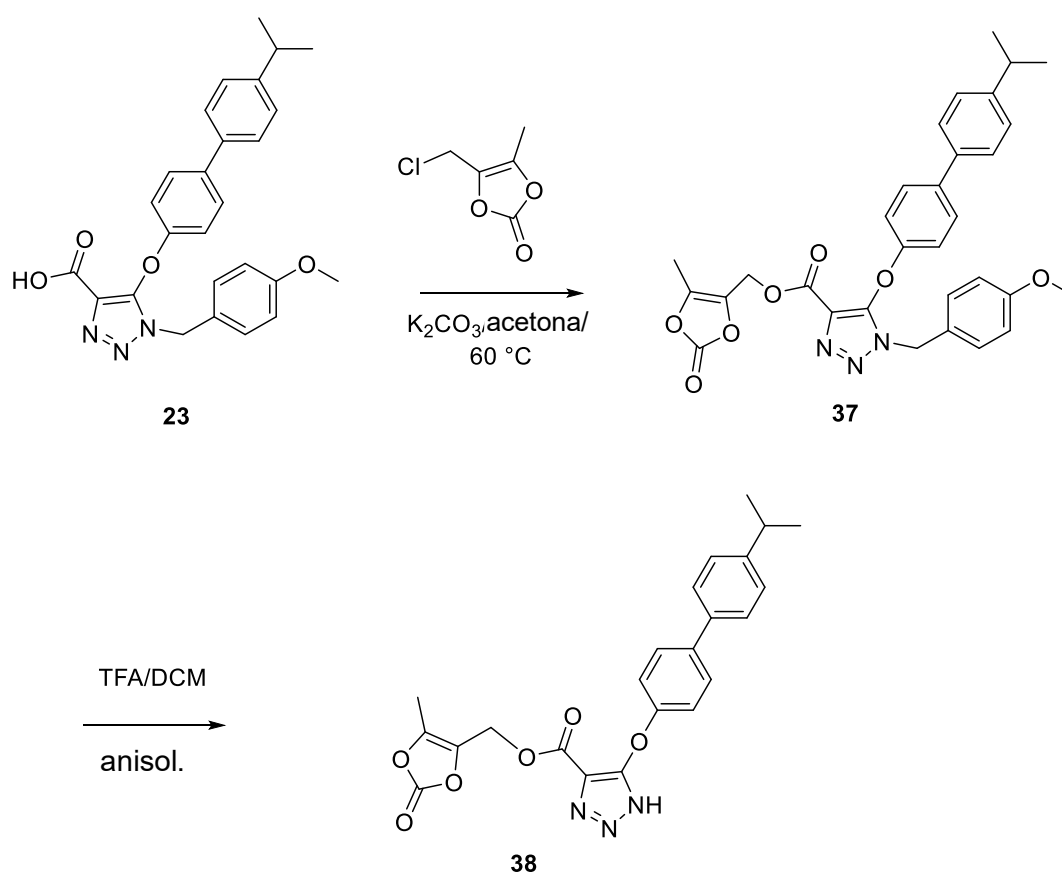
[00340] **[0259] Etapa 2: 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (34).** A uma solução de 5-(4-bromofenóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **9a** (800 mg, 0,741 mmol) e 2-(4-(3,3-difluorociclobutil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **33** (731 mg, 2,49 mmol) em p-dioxano (6 mL) foi adicionado carbonato de potássio (359 mg, 2,59 mmol) e água (0,6 mL). Após desgaseificação da reação, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (93 mg, 0,115 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 85 °C durante 2 h. Os solventes foram evaporados, água foi adicionada e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrada. Após concentração, o solvente foi purificado e sílica-gel (40 g) usando EtOAc-Hexanos (0-50%) para fornecer o composto do título **34** (492 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 6,80 – 6,74 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48 – 3,31 (m, 1H), 3,15 – 2,94 (m, 2H), 2,88 – 2,57 (m, 2H).

[00341] **[0260] Etapa 3: 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (35).** O composto do título **35** foi preparado como descrito para a preparação de composto **31**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,21 (s, 1H), 7,74 – 7,44 (m, 4H), 7,38 – 7,26 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,55 – 3,31 (m, 1H), 3,11 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,56 (m, 2H).

[00342] **[0261] Etapa 4: ácido 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-[1,1'-**

**bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (36).** O composto do título foi preparado como descrito para a síntese de composto **31**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,74 – 7,54 (m, 4H), 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 3,50 (m, , 1H), 3,14 – 2,96 (m, 2H), 2,83 – 2,55 (m, 2H). EM:ES- 370,34 (M-1).

**Exemplo 128. Preparação de 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila (38).**

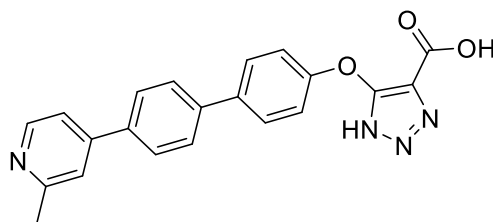


[00343] [0262] **Etapa 1: 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila (37).** A uma solução agitada de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **23** (100 mg, 0,225 mmol), preparado como descrito no Exemplo **125**, em acetona (5mL) em tubo selado foi adicionado carbonato de potássio (93,5 mg, 676  $\mu\text{mol}$ ), e foi agiatada durante 30 min em ta. À mistura anterior foi adicionada 4-clorometil-5-metil-1,3

dioxol-2-ona (36,8 mg, 0,676 mmol). Após um período de 16 h a 60°C, a mistura reacional foi filtrada, concentrada e purificada em combiflash usando coluna de sílica-gel de 25 g e eluindo com 0-100% de hexano/etilacetato para fornecer o composto do título **37** (50 mg). 47,9% de produção. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,60 – 7,50 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,26 (t, J = 6,1 Hz, 6H).

[00344] **[0263] Etapa 2: 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila (38)**. O composto do título foi preparado como descrito na etapa 3 de Exemplo **125**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H)). EM:ES- 434,30 (M-1).

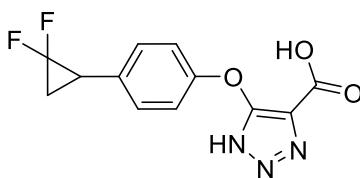
**Exemplo 129. Preparação de ácido 5-((4'-(2-metilpiridin-4-íla)-[1,1'-bifenil]-4-il)óxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bz)**.



12bz

[00345] **[0264]** O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo **15**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,08 – 7,92 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,76(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H). EM:ES+ 373,21 (M+1).

**Exemplo 130. Preparação de ácido 5-(4-(2,2-difluorociclopropil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ao)**.

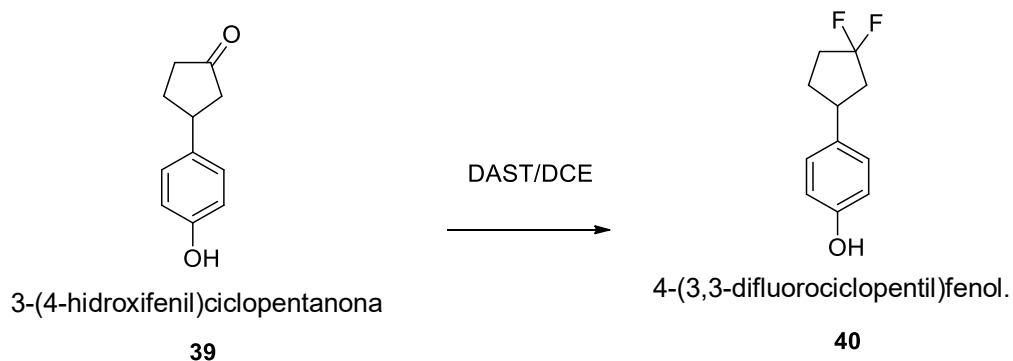


8ao

[00346] **[0265]** O composto do título foi preparado como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém usando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  e anisol para a desproteção de PMB.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,84 (td, J = 12,4, 8,2 Hz, 1H), 2,02 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 1,55 (m, 1H). EM:ES- 280,24(M-1).

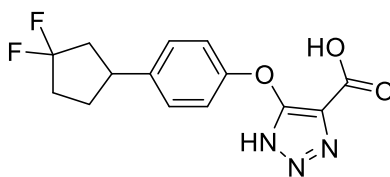
**Exemplo 131. Preparação de ácido 5-(4-(3,3-difluorociclopentil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ap).**

**Etapa 1: 4-(3,3-difluorociclopentil)fenol (40).**



[00347] **[0266]** A uma solução de 3-(4-hidróxifenil)ciclopentanona (440 mg, 2,5 mmol) em DCE (4 mL) foi adicionado DAST . Após um período de quatro dias, a mistura reacional foi diluída com DCM ( 5 mL) e adicionada a uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi coletada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada em combiflash usando coluna de sílica gel de 45 g com hexano a 40 % de acetato de etila para fornecer o composto do título (260 mg) (52 %).

**Etapa 2: ácido 5-(4-(3,3-difluorociclopentil)fenóxi)-1H-1,2,3-triazol-**

**4-carboxílico (8ap).**

8ap

[00348] **[0267]** O composto do título foi preparado de fenol **40** como descrito nos exemplos anteriores **1** e **2** usando 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila **4a**, porém anisol para a desproteção de PMB. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,34 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 2H), 3,46-3,26 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,42-2,10 (m, 4H), 1,97-1,77 (m, 1H). EM:ES- 308,39(M-1).

**Exemplo 132. Inibição de glicolato oxidase.**

[00349] **[0268]** As reações catalíticas usadas para ensaio da atividade de glicolato oxidase na presença de compostos de acordo com a presente descrição são delineadas na FIG. 2. A conversão catalisada por glicolato oxidase (GO) de glicolato em glioxilato (reação superior), com redução concomitante do cofator mononucleotídeo de flavina (FMN), usa oxigênio molecular (O<sub>2</sub>) para recuperação de seu estado oxidativo, liberando peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). A reação de Trinder (reação inferior), com rábano picante peroxidase (HRP), usa peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e um derivado de fenol (DCIP sulfonado) para gerar um corante quinoneimina que é espectrofotometricamente medido.

[00350] **[0269] Expressão de glicolato oxidase (hGO) humana.** A BL21 (DE3) *E. coli* transformada com vetor de expressão pET-15b recombinante com o cDNA de Hao1 humano com rótulo de His de terminal de N foi desenvolvido em meio de LB na presença de 0,1 mg/ml de ampicillina. Para purificação de glicolato oxidase humana (hGO) recombinante expressa em BL21 *E. coli*, os peletes das bactérias foram descongelados e ressuspensos em 2 ml de tampão de

lise ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  a 50 mM, NaCl a 300 mM, imidazol a 10 mM, FMN a 50  $\mu\text{M}$ , pH 7,5), e em seguida tratados durante 30 minutos com PMSF a 1 mM para inibição de protease, 0,1% de Triton X-100 e 0,2 mg/ml de lisozima para quebrar as membranas celulares. Após sonicação, as células foram centrifugadas e o sobrenadante contendo o extrato celular total (fração de pré-coluna) foi carregado em uma coluna de Ni-NTA agarose e incubado durante 30 minutos a 4 °C para permitir a ligação da cauda de 6 histidinas da proteína de GO recombinante aos íons de níquel. A coluna foi lavada com dois volumes de leite de tampão de lise com imidazol a 20 mM para eliminar as proteínas não ligadas (fração de lavagem). A GO foi eluída usando o mesmo tampão com imidazol a 300 mM. A fração contendo a GO purificada foi dialisada contra 300 ml de tampão de lise ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  a 50 mM, NaCl a 300 mM, pH 7,5) a 4 °C em agitação durante a noite, e em seguida mantida a 4°C na escuridão. A proteína foi quantificada pelo ensaio de ácido bicinconínico (BCA).

[00351] **[0270] Ensaio Enzimáticos.** A atividade enzimática de hGO foi determinada na presença de glicolato como substrato (ácido glicólico a 40 mM) e tampão de fosfato ( $\text{KPO}_4$  a 50 mM, EDTA a 0,1 mM, pH 7). A produção de glioxilato foi indiretamente medida pela quantificação de peróxido de hidrogênio formado durante a primeira reação de oxidação. Este peróxido de hidrogênio reagido com 4-aminoantipirina a 4,9 mM e 2,4-diclorofenolindofenol sulfonado a 0,1 mM em uma reação de rábano picante peroxidase (HRP) acoplada que produz um corante de quinoneimina (Figura 1) medido a 515 nm (reação de Trinder). A atividade enzimática foi calculada em 1 minuto após iniciação da reação de Trinder. Os resultados do ensaio enzimático para os compostos desta invenção são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1. A inibição *in vitro* de glicolato oxidase humana por**

compostos da invenção.

<b>Exemplo</b>	<b>Composto nº</b>	<b>% de Inibição<sup>1</sup></b>
<b>1</b>	<b>8a</b>	<b>+</b>
<b>2</b>	<b>8b</b>	<b>+++</b>
<b>3</b>	<b>8c</b>	<b>+</b>
<b>4</b>	<b>8d</b>	<b>+++</b>
<b>5</b>	<b>8e</b>	<b>+</b>
<b>6</b>	<b>8f</b>	<b>+++</b>
<b>7</b>	<b>8g</b>	<b>++</b>
<b>8</b>	<b>8h</b>	<b>++</b>
<b>9</b>	<b>8i</b>	<b>+</b>
<b>10</b>	<b>8j</b>	<b>+++</b>
<b>11</b>	<b>12a</b>	<b>++</b>
<b>12</b>	<b>12b</b>	<b>+++</b>
<b>13</b>	<b>12c</b>	<b>+++</b>
<b>14</b>	<b>12d</b>	<b>++</b>
<b>15</b>	<b>12e</b>	<b>+++</b>
<b>16</b>	<b>12f</b>	<b>+++</b>
<b>17</b>	<b>12g</b>	<b>+</b>
<b>18</b>	<b>12h</b>	<b>+++</b>
<b>19</b>	<b>12i</b>	<b>+++</b>
<b>20</b>	<b>12j</b>	<b>++</b>
<b>21</b>	<b>12k</b>	<b>+++</b>
<b>22</b>	<b>12l</b>	<b>++</b>
<b>23</b>	<b>12m</b>	<b>+++</b>
<b>24</b>	<b>16a</b>	<b>+++</b>
<b>25</b>	<b>16b</b>	<b>++</b>
<b>26</b>	<b>16c</b>	<b>++</b>
<b>27</b>	<b>16d</b>	<b>++</b>

<b>28</b>	<b>16e</b>	<b>++</b>
<b>29</b>	<b>12n</b>	<b>++</b>
<b>30</b>	<b>12o</b>	<b>+++</b>
<b>31</b>	<b>12p</b>	<b>+++</b>
<b>32</b>	<b>12q</b>	<b>+++</b>
<b>33</b>	<b>12r</b>	<b>+++</b>
<b>34</b>	<b>12s</b>	<b>++</b>
<b>35</b>	<b>12t</b>	<b>++</b>
<b>36</b>	<b>8k</b>	<b>+++</b>
<b>37</b>	<b>16f</b>	<b>+++</b>
<b>38</b>	<b>12u</b>	<b>+++</b>
<b>39</b>	<b>12v</b>	<b>++</b>
<b>40</b>	<b>16g</b>	<b>+++</b>
<b>41</b>	<b>12x</b>	<b>++</b>
<b>42</b>	<b>8l</b>	<b>++</b>
<b>43</b>	<b>8m</b>	<b>++</b>
<b>44</b>	<b>12y</b>	<b>++</b>
<b>45</b>	<b>8n</b>	<b>+</b>
<b>46</b>	<b>8o</b>	<b>+++</b>
<b>47</b>	<b>8p</b>	<b>++</b>
<b>48</b>	<b>8q</b>	<b>+++</b>
<b>49</b>	<b>8r</b>	<b>+++</b>
<b>50</b>	<b>8s</b>	<b>+++</b>
<b>51</b>	<b>8t</b>	<b>+++</b>
<b>52</b>	<b>8u</b>	<b>++</b>
<b>53</b>	<b>8v</b>	<b>+++</b>
<b>54</b>	<b>8x</b>	<b>+</b>
<b>55</b>	<b>12z</b>	<b>+++</b>
<b>56</b>	<b>8y</b>	<b>+</b>

<b>57</b>	<b>8z</b>	<b>+</b>
<b>58</b>	<b>8aa</b>	<b>+++</b>
<b>59</b>	<b>12aa</b>	<b>+++</b>
<b>60</b>	<b>8ab</b>	<b>+++</b>
<b>61</b>	<b>12ab</b>	<b>+++</b>
<b>62</b>	<b>12ac</b>	<b>++</b>
<b>63</b>	<b>12ad</b>	<b>++</b>
<b>64</b>	<b>12ae</b>	<b>++</b>
<b>65</b>	<b>8ac</b>	<b>+</b>
<b>66</b>	<b>8ad</b>	<b>+</b>
<b>67</b>	<b>8ae</b>	<b>+</b>
<b>68</b>	<b>8af</b>	<b>+</b>
<b>69</b>	<b>8ag</b>	<b>++</b>
<b>70</b>	<b>8ah</b>	<b>+</b>
<b>71</b>	<b>8ai</b>	<b>+++</b>
<b>72</b>	<b>12af</b>	<b>+++</b>
<b>73</b>	<b>12ag</b>	<b>+++</b>
<b>74</b>	<b>12ah</b>	<b>+++</b>
<b>75</b>	<b>12ai</b>	<b>+++</b>
<b>76</b>	<b>8aj</b>	<b>+++</b>
<b>77</b>	<b>8ak</b>	<b>++</b>
<b>78</b>	<b>12aj</b>	<b>+++</b>
<b>79</b>	<b>12ak</b>	<b>+++</b>
<b>80</b>	<b>12al</b>	<b>+++</b>
<b>81</b>	<b>12am</b>	<b>+++</b>
<b>82</b>	<b>12an</b>	<b>+++</b>
<b>83</b>	<b>12ao</b>	<b>+++</b>
<b>84</b>	<b>12ap</b>	<b>++</b>
<b>85</b>	<b>12aq</b>	<b>++</b>

<b>86</b>	<b>12ar</b>	<b>++</b>
<b>87</b>	<b>8al</b>	<b>++</b>
<b>88</b>	<b>12as</b>	<b>+++</b>
<b>89</b>	<b>8am</b>	<b>+++</b>
<b>90</b>	<b>12at</b>	<b>+++</b>
<b>91</b>	<b>12au</b>	<b>+++</b>
<b>92</b>	<b>12av</b>	<b>+++</b>
<b>93</b>	<b>12aw</b>	<b>+++</b>
<b>94</b>	<b>12ax</b>	<b>+++</b>
<b>95</b>	<b>8an</b>	<b>+</b>
<b>96</b>	<b>12ay</b>	<b>++</b>
<b>97</b>	<b>12az</b>	<b>++</b>
<b>98</b>	<b>12ba</b>	<b>+++</b>
<b>99</b>	<b>12bb</b>	<b>+++</b>
<b>100</b>	<b>12bc</b>	<b>+++</b>
<b>101</b>	<b>12bd</b>	<b>+++</b>
<b>102</b>	<b>12be</b>	<b>+++</b>
<b>103</b>	<b>12bf</b>	<b>+++</b>
<b>104</b>	<b>12bg</b>	<b>++</b>
<b>105</b>	<b>12bh</b>	<b>++</b>
<b>106</b>	<b>12bi</b>	<b>++</b>
<b>107</b>	<b>12bj</b>	<b>++</b>
<b>108</b>	<b>12bk</b>	<b>+</b>
<b>109</b>	<b>12bl</b>	<b>+</b>
<b>110</b>	<b>12bm</b>	<b>++</b>
<b>111</b>	<b>12bn</b>	<b>++</b>
<b>112</b>	<b>12bo</b>	<b>++</b>
<b>113</b>	<b>12bp</b>	<b>++</b>
<b>114</b>	<b>12bq</b>	<b>++</b>

<b>115</b>	<b>12br</b>	<b>++</b>
<b>120</b>	<b>12bv</b>	<b>++</b>
<b>121</b>	<b>12bw</b>	<b>+++</b>
<b>122</b>	<b>12bx</b>	<b>++</b>
<b>123</b>	<b>12by</b>	<b>++</b>
<b>126</b>	<b>31</b>	<b>+</b>
<b>127</b>	<b>36</b>	<b>++</b>
<b>129</b>	<b>12bz</b>	<b>++</b>
<b>130</b>	<b>8ao</b>	<b>+</b>
<b>131</b>	<b>8ap</b>	<b>++</b>

**+** =  $IC_{50} \geq 200$  nM

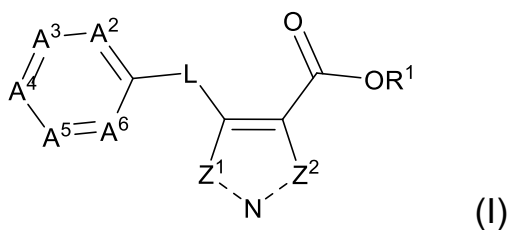
**++** =  $100$  nM  $\geq IC_{50} \leq 200$  nM

**+++** =  $IC_{50} < 100$  nM

## VII. Modalidades Exemplares

[00352] **[0271]** As modalidades exemplares fornecidas aqui de acordo com o presente assunto descrito incluem, porém não são limitadas a, as reivindicações e as seguintes modalidades:

1. Composto de acordo com a Fórmula I:



[00353] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[00354] L é selecionado do grupo que consiste em O e S;

[00355] A<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>2</sup> e N;

[00356] A<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>3</sup> e N;

[00357] A<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>4</sup> e N;

[00358] A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

[00359] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação dupla, Z<sup>1</sup> é

N, a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação única, e  $Z^2$  é  $NR^5$ ;  
ou

[00360] a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação única,  $Z^1$  é  $NR^5$ , a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação dupla, e  $Z^2$  é N;

[00361]  $R^1$  é selecionado de H, não  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

[00362]  $R^2$  é selecionado do grupo que consiste em H e halogênio;

[00363]  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;

[00364]  $R^3$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{3a}$ ;

[00365]  $R^4$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ ;

[00366] cada  $R^{3a}$  e  $R^{4a}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquinila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{3-8}$  halocicloalquila,  $(C_{6-12}$  aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)R^b$ , e  $-OC(O)R^b$ ;

[00367]  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste em H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{2-7}$  acila,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

[00368] cada M é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente,  $NR^a$ , O, S,  $C_{1-6}$  alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;

[00369] cada  $R^a$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e  $C_{1-6}$  alquila, e

[00370] cada  $R^b$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  alcóxi;

[00371] com a condição de que se L for O,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será  $CR^3$ ,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, então:

[00372] pelo menos um de  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  é diferente de H,

[00373]  $R^2$  é diferente de cloro ou flúor quando  $R^3$  e  $R^4$  são H,

[00374]  $R^3$  é diferente de cloro, flúor, metila, metóxi, trifluorometila, ou -OH quando  $R^2$  e  $R^4$  são H,

[00375]  $R^4$  é diferente de metila, etila, isopropila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, acetóxi, flúor, ou hidróxi quando  $R^2$  e  $R^3$  são H, e

[00376]  $R^4$  é diferente de flúor quando  $R^2$  é flúor e  $R^3$  é H;

[00377] com a condição de que se L for O,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será N,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, em seguida pelo menos um de  $R^2$  e  $R^4$  é diferente de H; e

[00378] com a condição de que se L for S,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será  $CR^3$ ,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, então:

[00379]  $R^4$  é diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^3$  são H, e

[00380]  $R^3$  é diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^4$  são H.

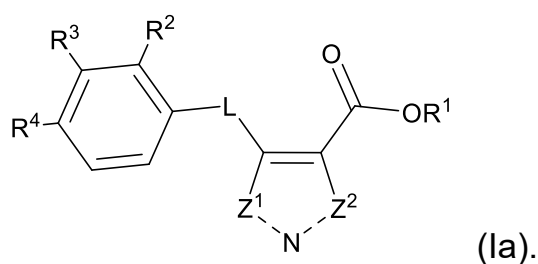
2. Composto de modalidade 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação dupla,  $Z^1$  é N, a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação única, e  $Z^2$  é  $NR^5$ .

3. Composto de modalidade 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação única,  $Z^1$  é  $NR^5$ , a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação dupla, e  $Z^2$  é N.

4. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^5$  é H.

5. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 3, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>2-7</sub> acila, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi).

6. Composto de modalidade 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula Ia:



7. Composto de modalidade 1 ou modalidade 6, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L é O.

8. Composto de modalidade 1 ou modalidade 6, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que L é S.

9. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e halogênio.

10. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 9, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>2</sup> é halogênio e R<sup>3</sup> é H.

11. Composto de modalidade 10, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>4</sup> é H.

12. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 9, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>2</sup> é H e R<sup>3</sup> é halogênio.

13. Composto de modalidade 12, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>4</sup> é H.

14. Composto de modalidade 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^4$  é halogênio.

15. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  e  $R^3$  são H.

16. Composto de modalidade 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{6-12}$  arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ .

17. Composto de modalidade 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em fenila e bifenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais  $R^{4a}$ .

18. Composto de modalidade 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{4a}$  é selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -CN, heteroarila de 5 a 12 membros, e  $-C(O)N(R^a)_2$ .

19. O composto de modalidade 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $A^3$  é N.

20. Composto de modalidade 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $A^2$  é  $CR^2$ ,  $A^4$  é  $CR^4$ ,  $A^5$  é CH, e  $A^6$  é CH.

21. Composto de modalidade 19 ou modalidade 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é H.

22. Composto de qualquer uma das modalidades de 19 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^4$  é halogênio.

23. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 22,

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é H.

24. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 22, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila não substituída e C<sub>1-6</sub> alquila substituída.

25. Composto de qualquer uma das modalidades de 1 a 22, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil) e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi).

26. Composto de modalidade 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi).

27. Composto de modalidade 1, que é um triazol como descrito aqui, um tautômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

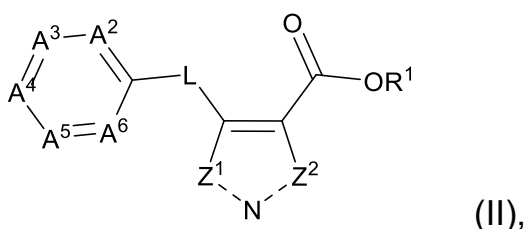
28. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 27, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

29. Um método de tratamento de hiperoxalúria primária, tipo I (PH1), compreendendo administração, a um indivíduo com necessidade da mesma, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 27, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica de acordo com a modalidade 28.

30. Um método de tratamento de cálculos renais compreendendo administração, a um indivíduo com necessidade da mesma, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 27, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica de acordo com a midalidade 28.

31. Um método de tratamento de hiperoxalúria primária, tipo I (PH1), compreendendo administração, a um indivíduo com necessidade da mesma, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula II:



[00381] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00382] L é selecionado do grupo que consiste em O e S;

[00383] A<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>2</sup> e N;

[00384] A<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>3</sup> e N;

[00385] A<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>4</sup> e N;

[00386] A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

[00387] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação dupla, Z<sup>1</sup> é N, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação única, e Z<sup>2</sup> é NR<sup>5</sup>;  
ou

[00388] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação única, Z<sup>1</sup> é NR<sup>5</sup>, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação dupla, e Z<sup>2</sup> é N;

[00389] R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, não substituída C<sub>1-6</sub> alquila, substituída C<sub>1-6</sub> alquila, -(C<sub>1-6</sub> alquileno)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -(C<sub>1-6</sub> alquileno)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

[00390] R<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H e halogênio;

[00391] R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a

12 membros;

[00392]  $R^3$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{3a}$ ; e

[00393]  $R^4$  é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ ; e

[00394] cada  $R^{3a}$  e  $R^{4a}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquinila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{3-8}$  halocicloalquila, ( $C_{6-12}$  aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;

[00395]  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste em H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{2-7}$  acila, -( $C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -( $C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

[00396] cada M é independentemente selecionado de uma ligação covalente, NR<sup>a</sup>, O, S,  $C_{1-6}$  alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;

[00397] cada R<sup>a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e  $C_{1-6}$  alquila, e

[00398] cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  alcóxi;

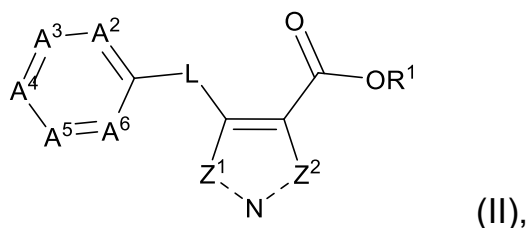
[00399] com a condição de que se L for S, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

[00400]  $R^4$  é diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H, e

[00401]  $R^3$  é diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são H.

32. Um método de tratamento de cálculos renais compreendendo administração, a um indivíduo com necessidade da mesma, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto

de acordo com a Fórmula II:



[00402] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00403] L é selecionado do grupo que consiste em O e S;

[00404] A<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>2</sup> e N;

[00405] A<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>3</sup> e N;

[00406] A<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>4</sup> e N;

[00407] A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

[00408] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação dupla, Z<sup>1</sup> é N, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação única, e Z<sup>2</sup> é NR<sup>5</sup>;  
ou

[00409] a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação única, Z<sup>1</sup> é NR<sup>5</sup>, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação dupla, e Z<sup>2</sup> é N;

[00410] R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

[00411] R<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H e halogênio;

[00412] R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;

[00413] R<sup>3</sup> é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>3a</sup>; e

[00414] R<sup>4</sup> é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>4a</sup>; e

[00415] cada R<sup>3a</sup> e R<sup>4a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila,

$C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquinila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{3-8}$  halocicloalquila, ( $C_{6-12}$  aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;

[00416] R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, não substituída  $C_{1-6}$  alquila, substituída  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-7}$  acila, -( $C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquil), e -( $C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

[00417] cada M é independentemente selecionado de uma ligação covalente, NR<sup>a</sup>, O, S,  $C_{1-6}$  alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;

[00418] cada R<sup>a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e  $C_{1-6}$  alquila, e

[00419] cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  alcóxi;

[00420] com a condição de que se L for S, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

[00421] R<sup>4</sup> é diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H, e

[00422] R<sup>3</sup> é diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são H.

33. Método de modalidade 31 ou modalidade 32, em que R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e halogênio

34. Método de qualquer uma das modalidades 31 a 33, em que L é O.

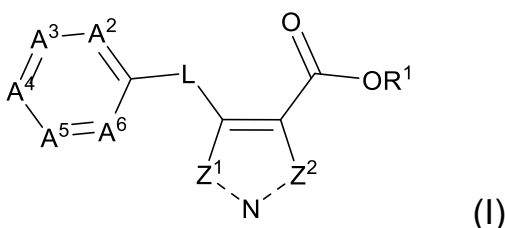
35. Método modalidade 31 ou modalidade 32, em que o composto é um composto de triazol como descrito aqui, um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

36. Método para inibição de glicolato oxidase compreendendo por em contato a glicolato oxidase com uma quantidade eficaz de um composto como descrito em qualquer uma das modalidades de 1 a 27 e 32 a 35.

[00423] Embora o antecedente tenha sido descrito em algum detalhe por meio ilustração e exemplo com propósitos de clareza e entendimento, alguém versado na técnica apreciará que certas faixas e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações anexas. Além disso, cada referência fornecida aqui é incorporada por referência em sua totalidade na mesma medida como se cada referência fosse individualmente incorporada por referência.

## REIVINDICAÇÕES

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



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

L é selecionado do grupo que consiste em O e S;

A<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>2</sup> e N;

A<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>3</sup> e N;

A<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>4</sup> e N;

A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação única, Z<sup>1</sup> é NR<sup>5</sup>, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação dupla, e Z<sup>2</sup> é N;

a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação dupla, Z<sup>1</sup> é N, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação única, e Z<sup>2</sup> é NR<sup>5</sup>;  
ou

R<sup>1</sup> é selecionado de H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

R<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H e halogênio;

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;

R<sup>3</sup> é não substituído, ou R<sup>3</sup> é substituído com um ou mais R<sup>3a</sup>;

cada R<sup>3a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi,

halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, C<sub>2-12</sub> alquenila, C<sub>2-12</sub> alquinila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> halocicloalquila, (C<sub>6-12</sub> aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;

R<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>6-12</sub> arila, H, halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;

R<sup>4</sup> é substituído com um ou mais R<sup>4a</sup>, ou R<sup>4a</sup> é não substituído;

cada R<sup>4a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, C<sub>2-12</sub> alquenila, C<sub>2-12</sub> alquinila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> halocicloalquila, (C<sub>6-12</sub> aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;

R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, C<sub>2-7</sub> acila, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

cada M é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente, NR<sup>a</sup>, O, S, C<sub>1-6</sub> alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;

cada R<sup>a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e C<sub>1-6</sub> alquila, e

cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> alcóxi;

com a condição de que se L for O, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

pelo menos um de  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  é H,  
 $R^2$  é diferente de cloro ou flúor quando  $R^3$  e  $R^4$  são H,  
 $R^3$  é diferente de cloro, flúor, metila, metóxi, trifluorometila,  
ou -OH quando  $R^2$  e  $R^4$  são H,  
 $R^4$  é diferente de metila, etila, isopropila, *terc*-butila, metóxi,  
etóxi, acetóxi, flúor, ou hidróxi quando  $R^2$  e  $R^3$  são H, e  
 $R^4$  é diferente de flúor quando  $R^2$  for flúor e  $R^3$  for H;  
com a condição de que se L for O,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será N,  
 $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, então pelo menos um de  $R^2$  e  $R^4$   
será diferente de H; e  
com a condição de que se L for S,  $A^2$  será  $CR^2$ ,  $A^3$  será  
 $CR^3$ ,  $A^4$  será  $CR^4$ , e  $A^5$  e  $A^6$  serão CH, então:  
 $R^4$  será diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila  
quando  $R^2$  e  $R^3$  forem H, e  
 $R^3$  será diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando  
 $R^2$  e  $R^4$  forem H.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal  
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de  
que a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação única,  $Z^1$  é  $NR^5$ , a  
linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação dupla, e  $Z^2$  é N.

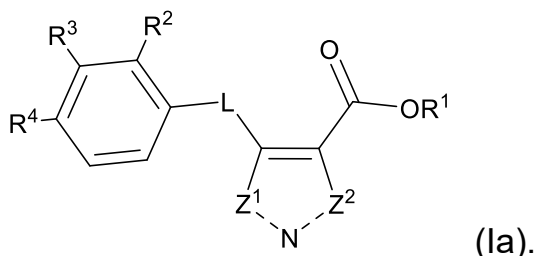
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal  
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de  
que a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação dupla,  $Z^1$  é N, a  
linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação única, e  $Z^2$  é  $NR^5$ .

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal  
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de  
que  $R^5$  é H.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal  
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de  
que  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste em  $C_{2-7}$  acila,

-(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e  
 -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi).

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ter uma estrutura de acordo com a Fórmula Ia:



7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é O.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e halogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são H.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>6-12</sub> arila, halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros, cada um dos quais é substituído com um ou mais R<sup>4a</sup>.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>4a</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi, halogênio, -CN, heteroarila de 5 a 12 membros, e -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 9, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em fenila e bifenila, cada uma das quais é substituída com um ou mais  $R^{4a}$ .

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^{4a}$  é selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -CN, heteroarila de 5 a 12 membros, e  $-C(O)N(R^a)_2$ .

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^5$  é H.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e halogênio.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  e  $R^3$  são H.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{6-12}$  arila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais  $R^{4a}$ .

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em fenila e bifenila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais  $R^{4a}$ .

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de

que  $R^{4a}$  é selecionado do grupo que consiste em  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{1-12}$  haloalquila,  $C_{1-12}$  haloalcóxi, halogênio, -CN, heteroarila de 5 a 12 membros, e  $-C(O)N(R^a)_2$ .

20. Composto, de acordo com a reivindicação 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que L é S.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é halogênio e  $R^3$  é H.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é H.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é H e  $R^3$  é halogênio.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é H.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  é halogênio.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $A^3$  é N.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $A^2$  é  $CR^2$ ,  $A^4$  é  $CR^4$ ,  $A^5$  é CH, e  $A^6$  é CH.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é H.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>4</sup> é halogênio.

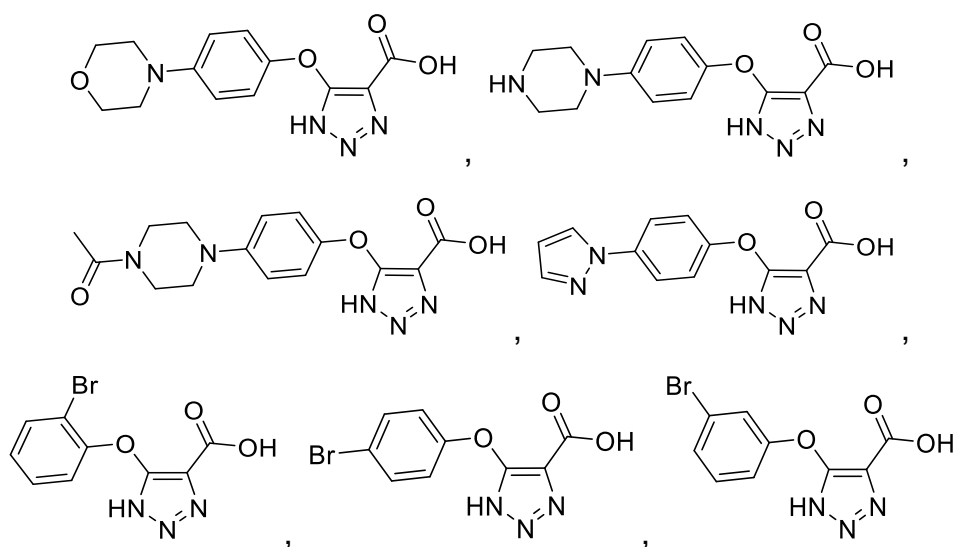
30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R<sup>1</sup> é H.

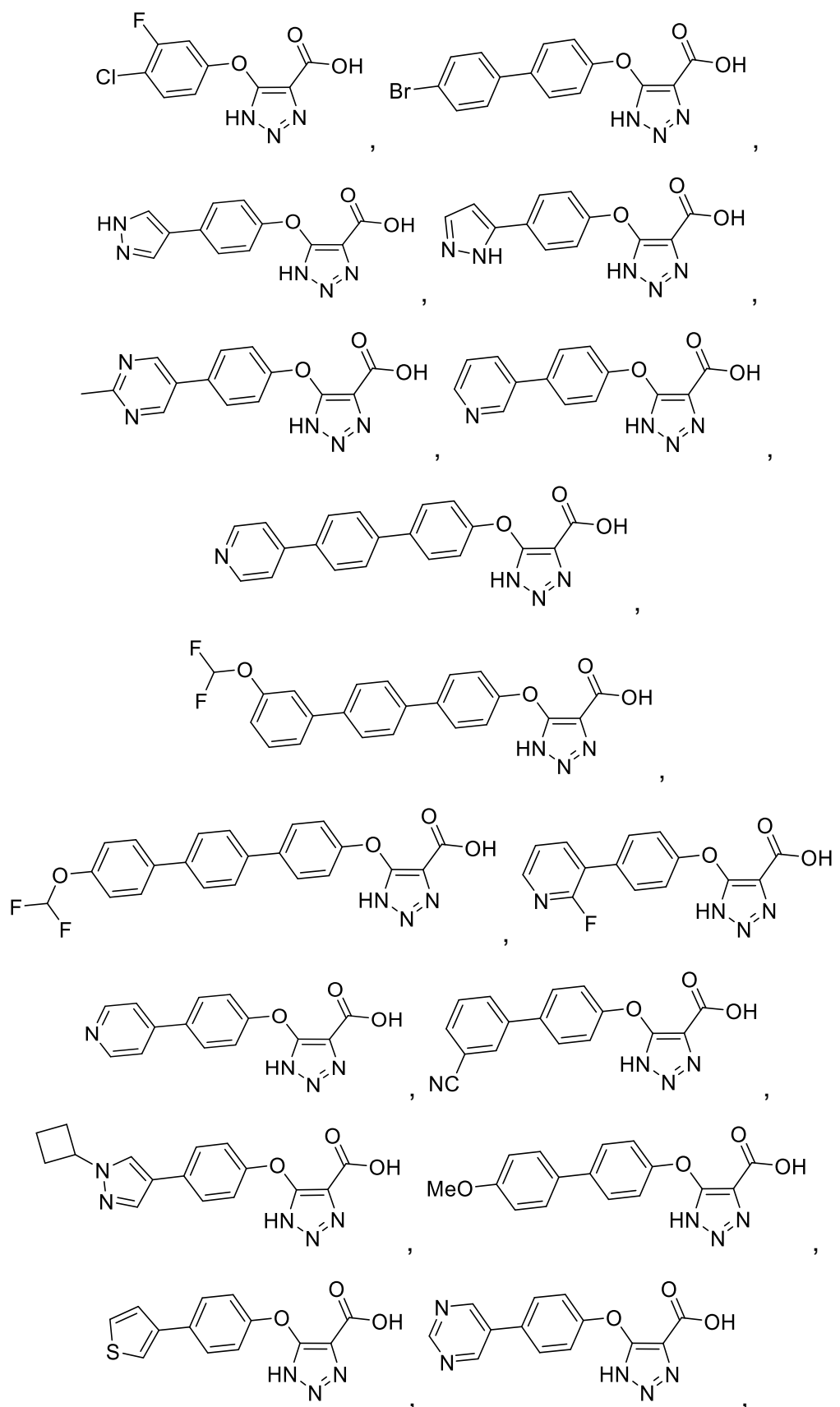
31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila não substituída e C<sub>1-6</sub> alquila substituída.

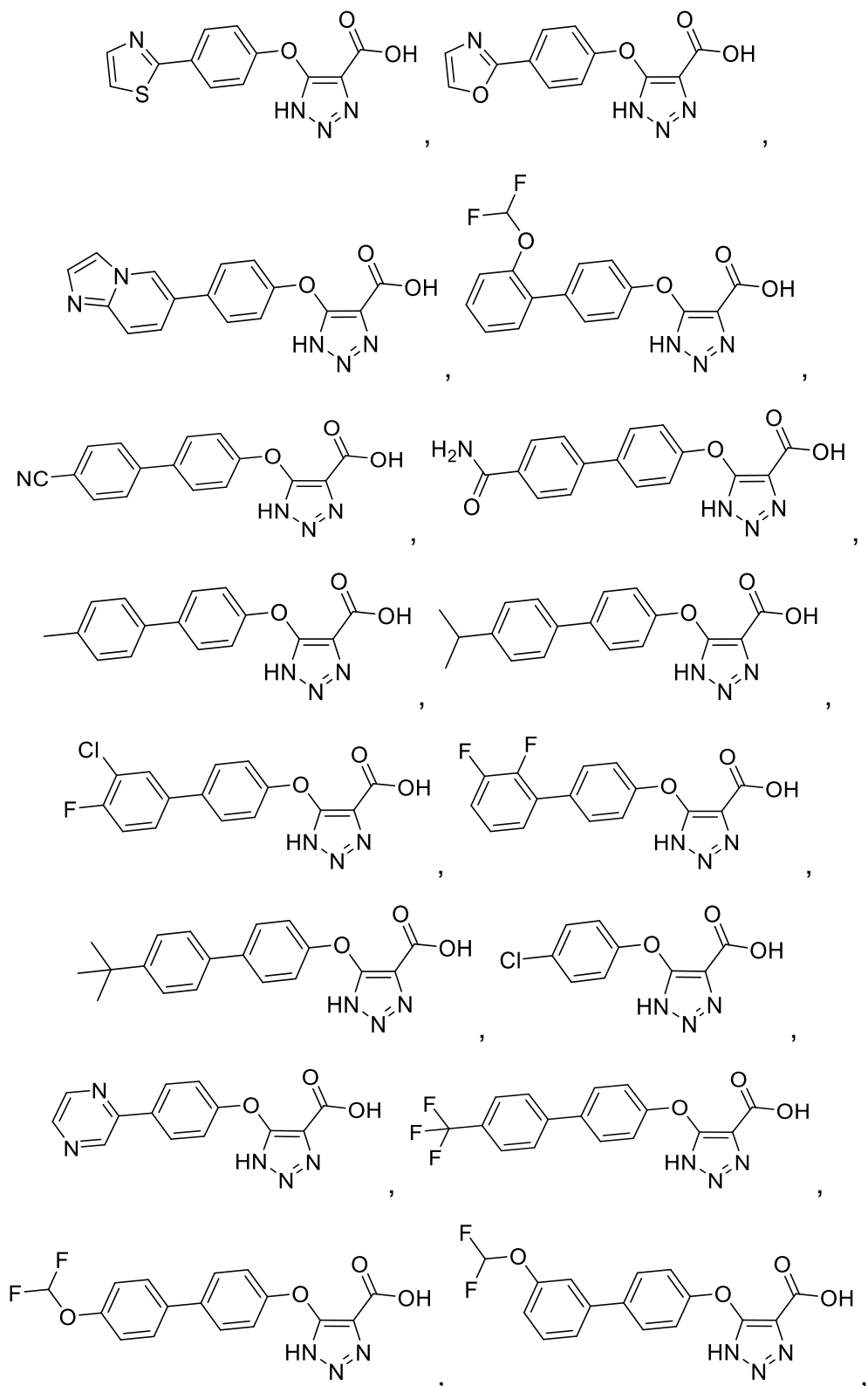
32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila) e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi).

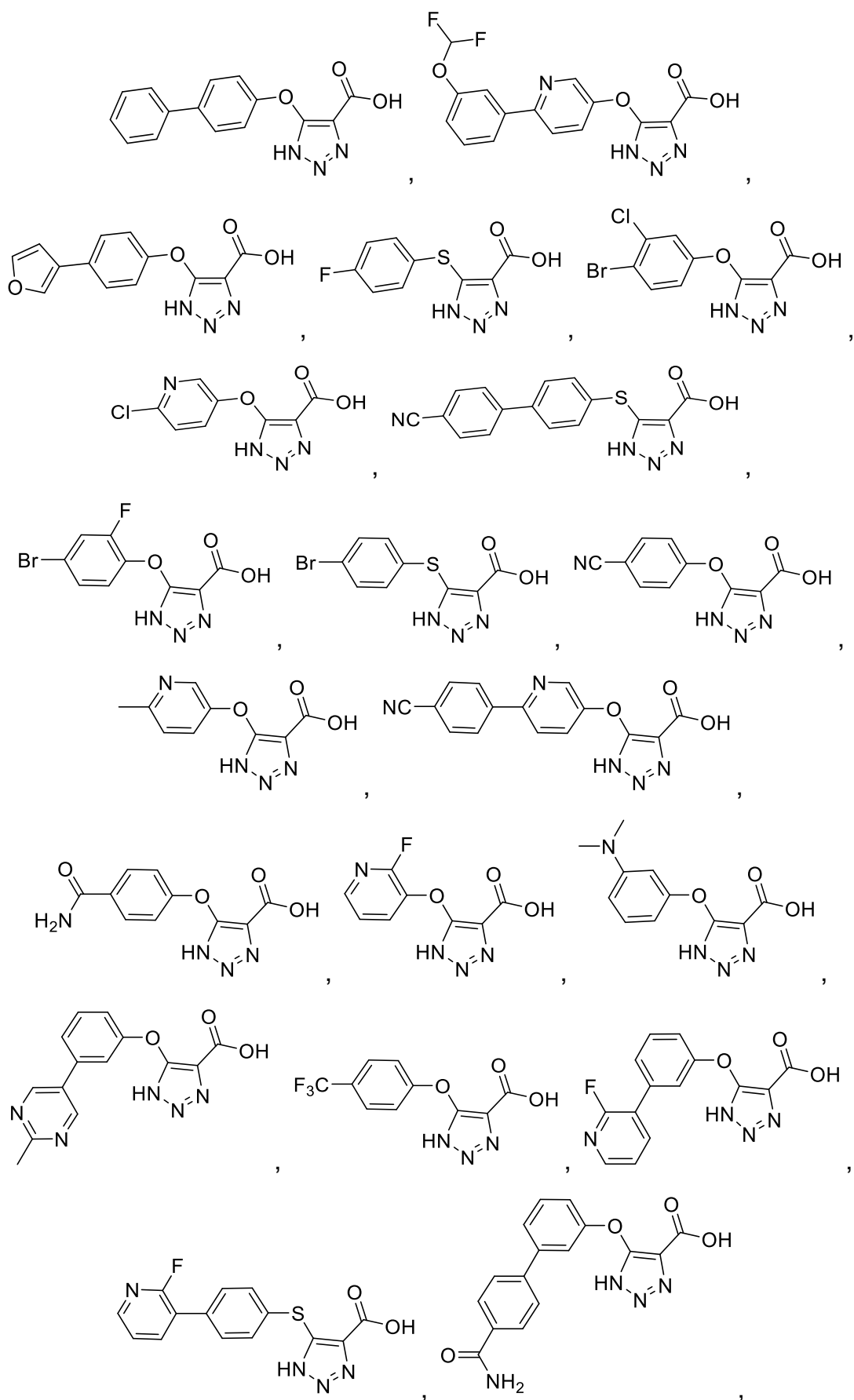
33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi).

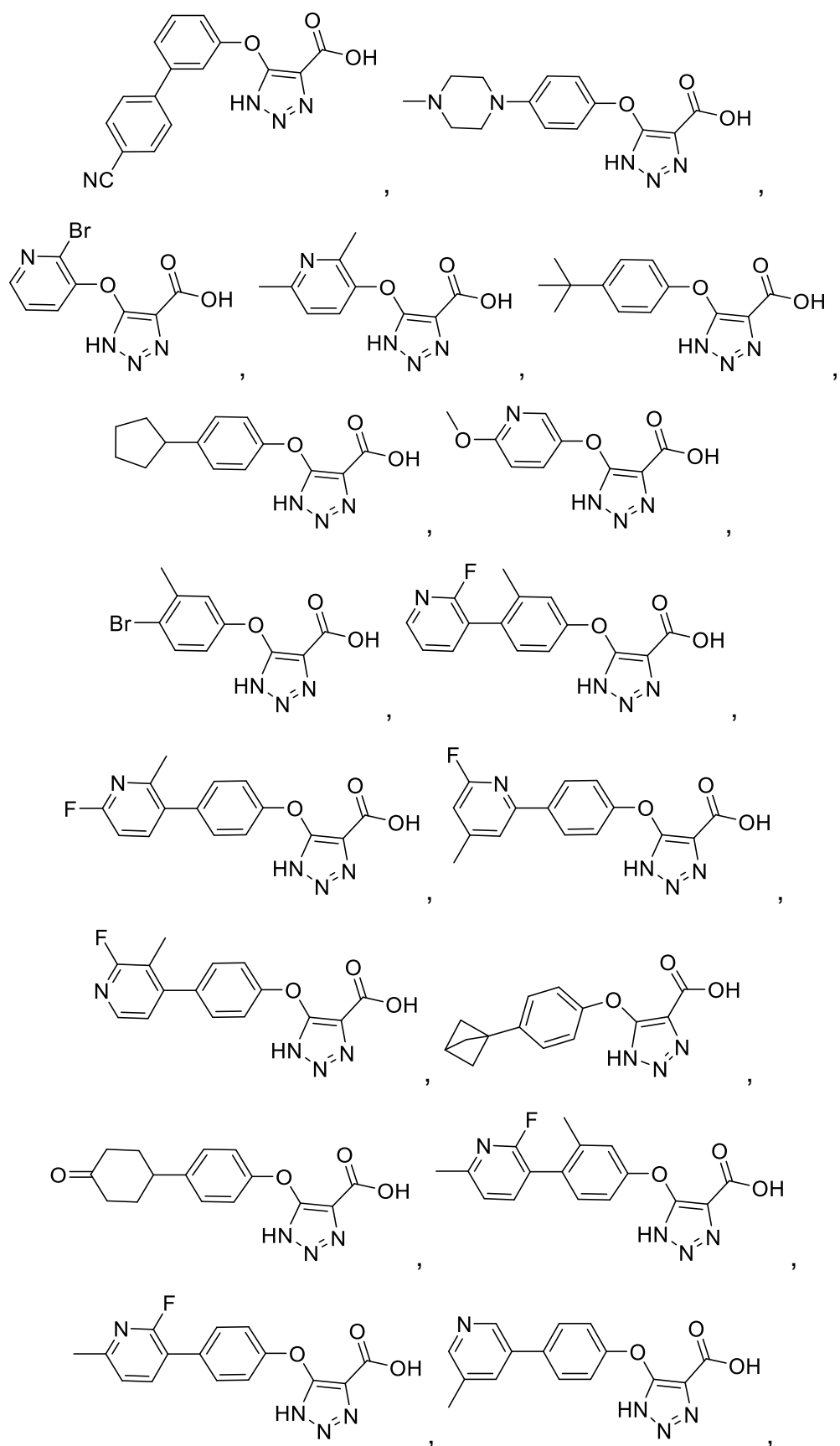
34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em

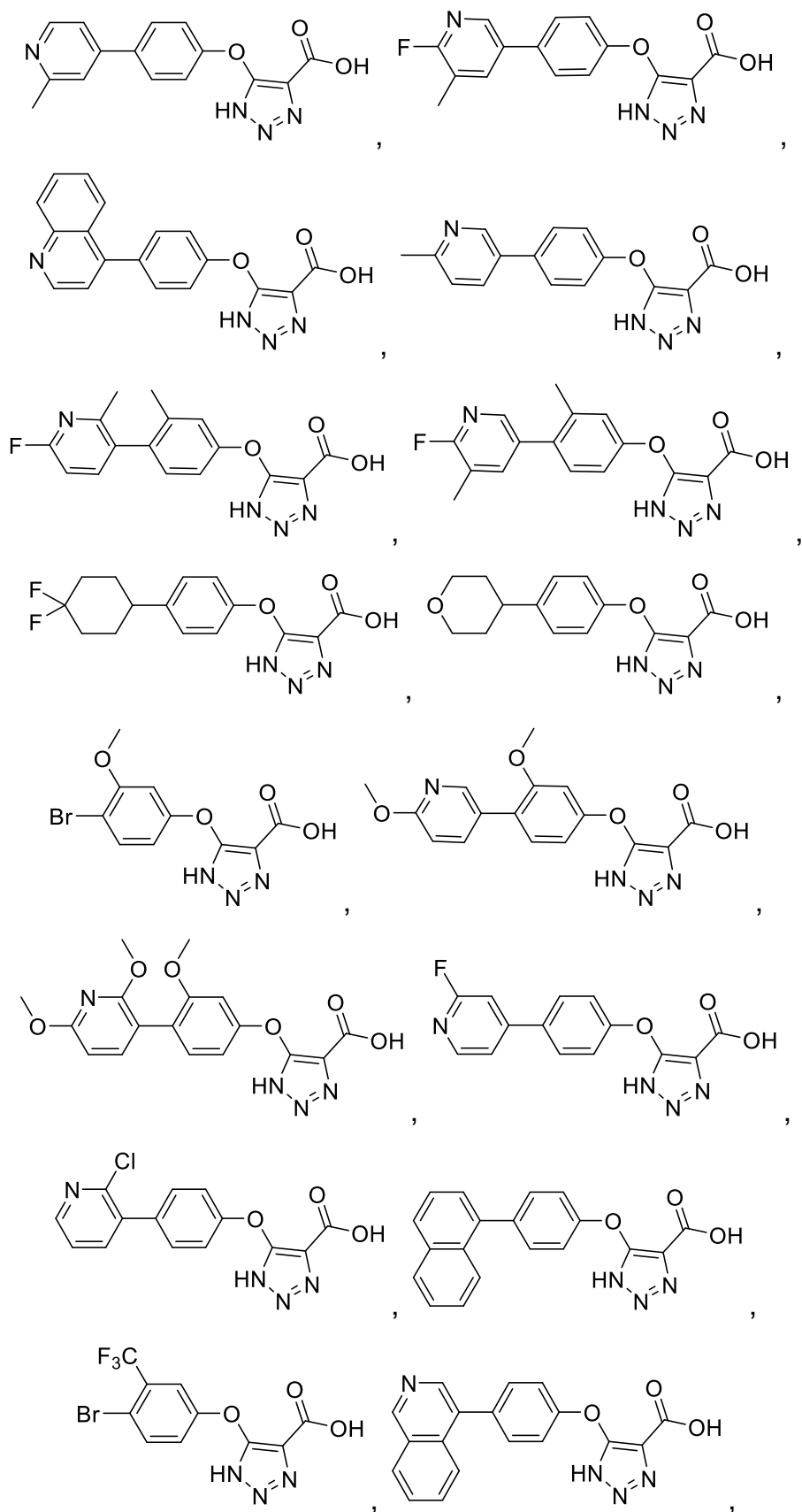


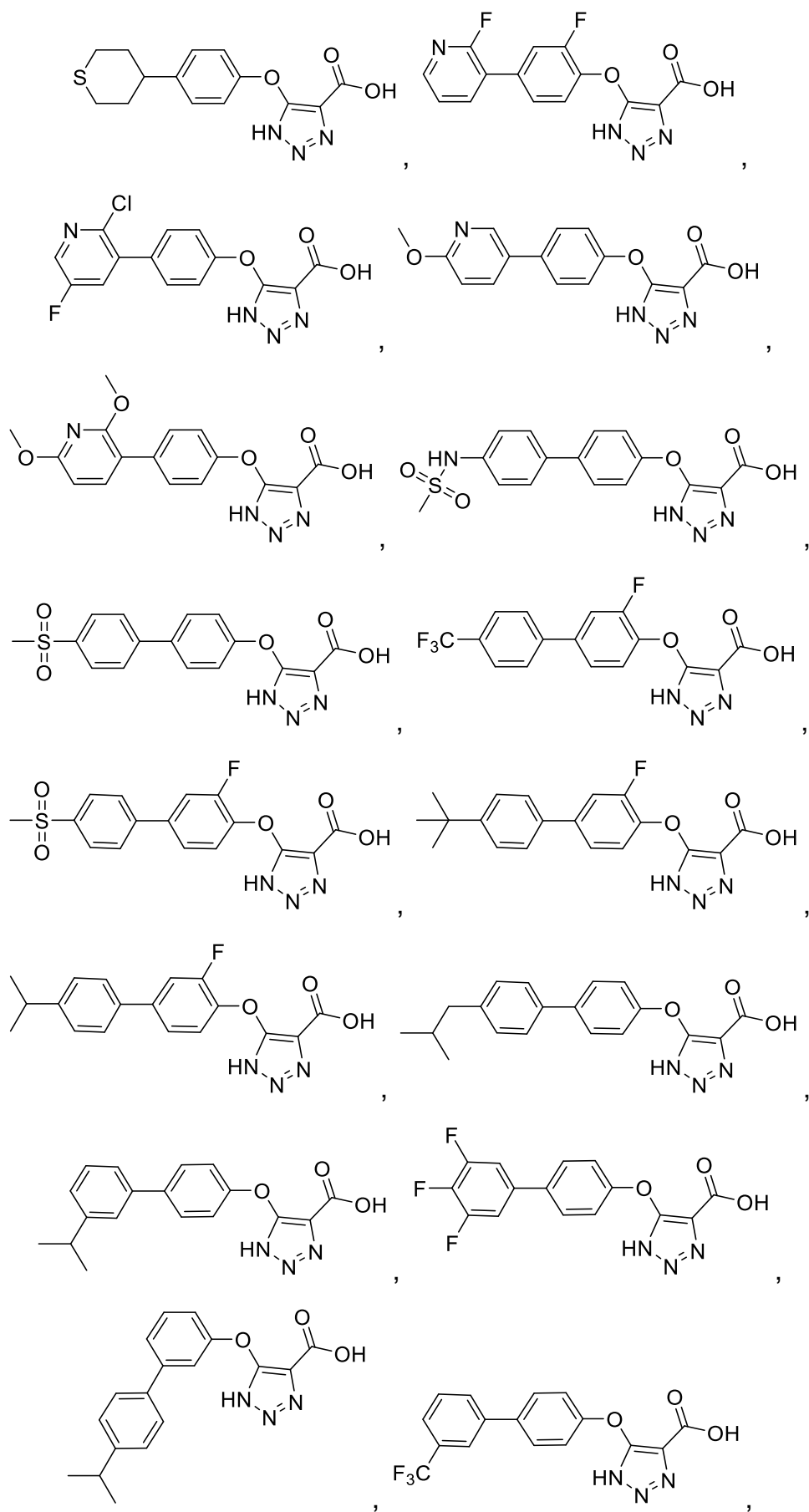


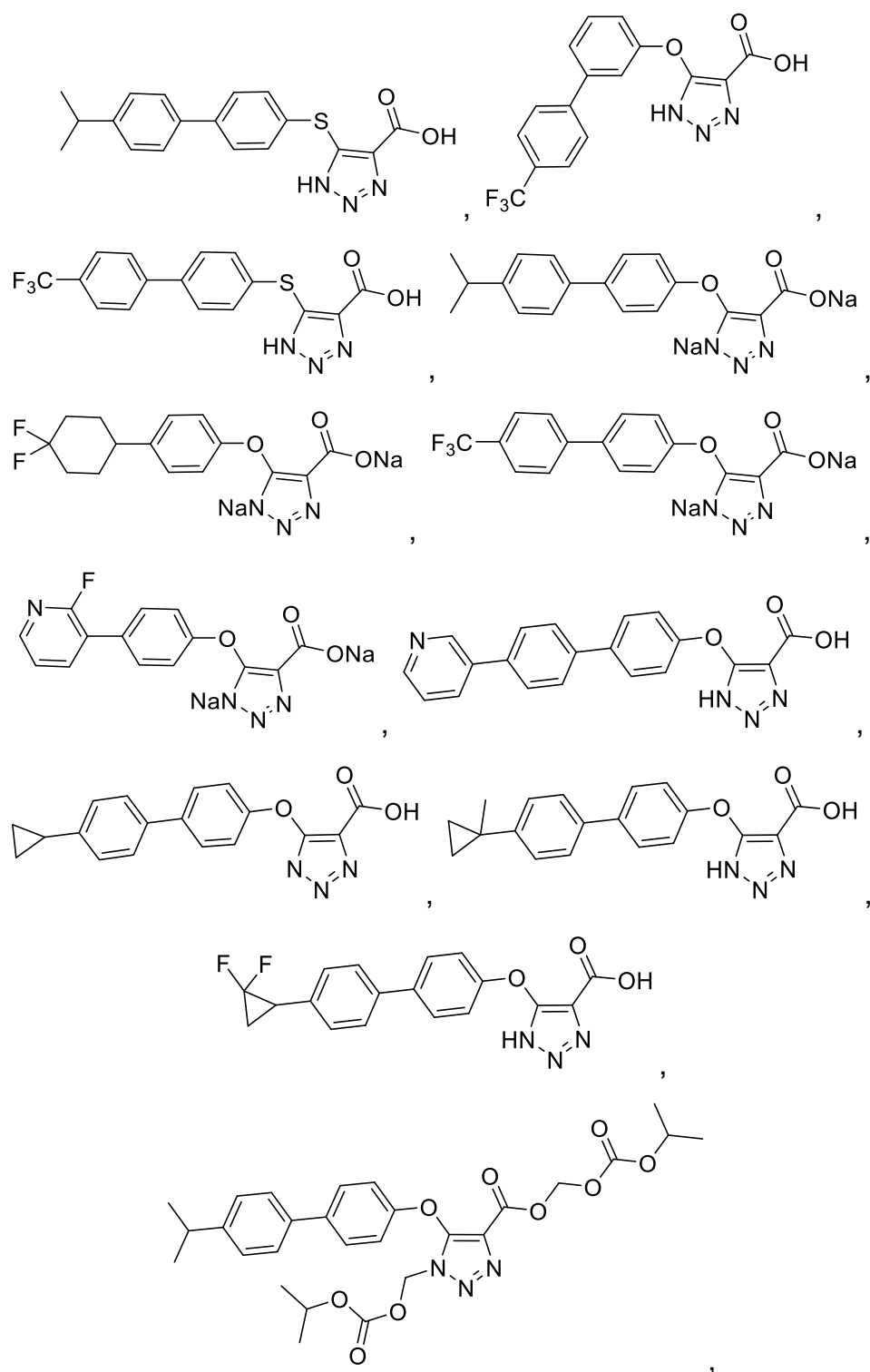










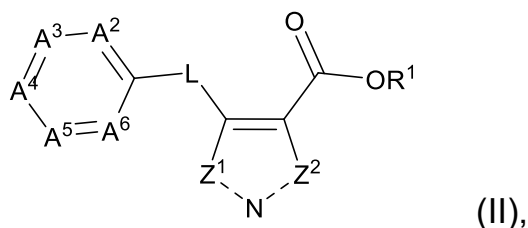




indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 34.

37. Método de tratamento de cálculos renais, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 34.

38. Método de tratamento de hiperoxalúria primária, tipo I (PH1) caracterizado pelo fato de que compreende administrar, a um indivíduo com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula II:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

L é selecionado do grupo que consiste em O e S;

A<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>2</sup> e N;

A<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>3</sup> e N;

A<sup>4</sup> é selecionado do grupo que consiste em CR<sup>4</sup> e N;

A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação dupla, Z<sup>1</sup> é N, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação única, e Z<sup>2</sup> é NR<sup>5</sup>;  
ou

a linha tracejada conectada ao Z<sup>1</sup> é uma ligação única, Z<sup>1</sup> é NR<sup>5</sup>, a linha tracejada conectada ao Z<sup>2</sup> é uma ligação dupla, e Z<sup>2</sup> é N;

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída,

-(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e

-(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

R<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em H e halogênio;

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;

R<sup>3</sup> é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>3a</sup>; e

R<sup>4</sup> é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>4a</sup>; e

cada R<sup>3a</sup> e R<sup>4a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, C<sub>2-12</sub> alquenila, C<sub>2-12</sub> alquinila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> halocicloalquila, (C<sub>6-12</sub> aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;

R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, C<sub>2-7</sub> acila, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

cada M é independentemente selecionado de uma ligação covalente, NR<sup>a</sup>, O, S, C<sub>1-6</sub> alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;

cada R<sup>a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e C<sub>1-6</sub> alquila, e

cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> alcóxi;

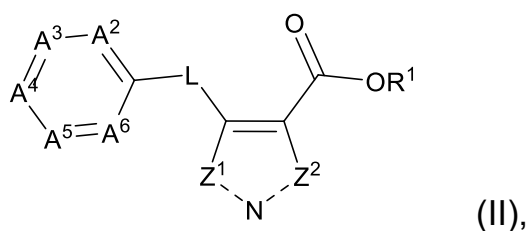
com a condição de que se L for S, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

R<sup>4</sup> será diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila

quando  $R^2$  e  $R^3$  forem H, e

$R^3$  será diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando  $R^2$  e  $R^4$  forem H.

39. Método de tratamento de cálculos renais caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula II:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

L é selecionado do grupo que consiste em O e S;

$A^2$  é selecionado do grupo que consiste em  $CR^2$  e N;

$A^3$  é selecionado do grupo que consiste em  $CR^3$  e N;

$A^4$  é selecionado do grupo que consiste em  $CR^4$  e N;

$A^5$  e  $A^6$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação dupla,  $Z^1$  é N, a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação única, e  $Z^2$  é  $NR^5$ ;  
ou

a linha tracejada conectada ao  $Z^1$  é uma ligação única,  $Z^1$  é  $NR^5$ , a linha tracejada conectada ao  $Z^2$  é uma ligação dupla, e  $Z^2$  é N;

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em H,  $C_{1-6}$  alquila não substituída,  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e  $-(C_{1-6}$  alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

$R^2$  é selecionado do grupo que consiste em H e halogênio;

$R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio,  $C_{1-12}$  alquila,  $C_{1-12}$  alcóxi,  $C_{6-12}$  arila,

C<sub>3-8</sub> cicloalquila, heterociclila de 3 a 12 membros, e heteroarila de 5 a 12 membros;

R<sup>3</sup> é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>3a</sup>; e

R<sup>4</sup> é opcionalmente substituído com um ou mais R<sup>4a</sup>; e

cada R<sup>3a</sup> e R<sup>4a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-12</sub> alquila, C<sub>1-12</sub> alcóxi, C<sub>1-12</sub> haloalquila, C<sub>1-12</sub> haloalcóxi, halogênio, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, C<sub>2-12</sub> alquenila, C<sub>2-12</sub> alquinila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> halocicloalquila, (C<sub>6-12</sub> aril)-M-, heterociclila de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, e -OC(O)R<sup>b</sup>;

R<sup>5</sup> é selecionado do grupo que consiste em H, C<sub>1-6</sub> alquila não substituída, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, C<sub>2-7</sub> acila, -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila), e -(C<sub>1-6</sub> alquilenos)-OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alcóxi);

cada M é independentemente selecionado de uma ligação covalente, NR<sup>a</sup>, O, S, C<sub>1-6</sub> alquilenos, e heteroalquilenos de 2 a 6 membros;

cada R<sup>a</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em H e C<sub>1-6</sub> alquila, e

cada R<sup>b</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> alcóxi;

com a condição de que se L for S, A<sup>2</sup> será CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> será CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> será CR<sup>4</sup>, e A<sup>5</sup> e A<sup>6</sup> serão CH, então:

R<sup>4</sup> será diferente de metóxi, 4-bromofenila, ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> forem H, e

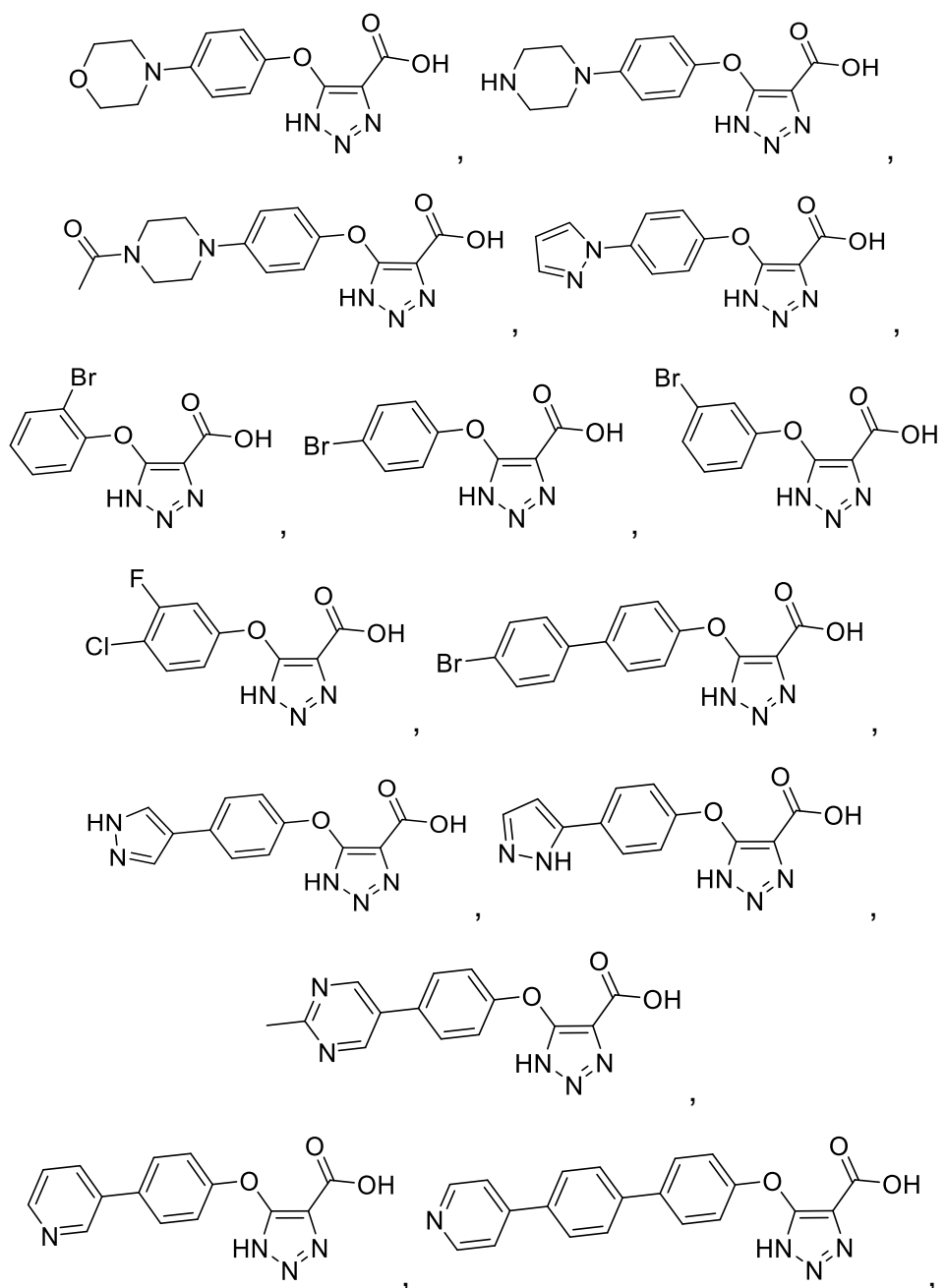
R<sup>3</sup> será diferente de 4-bromofenila ou 4-fluorofenila quando R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> forem H.

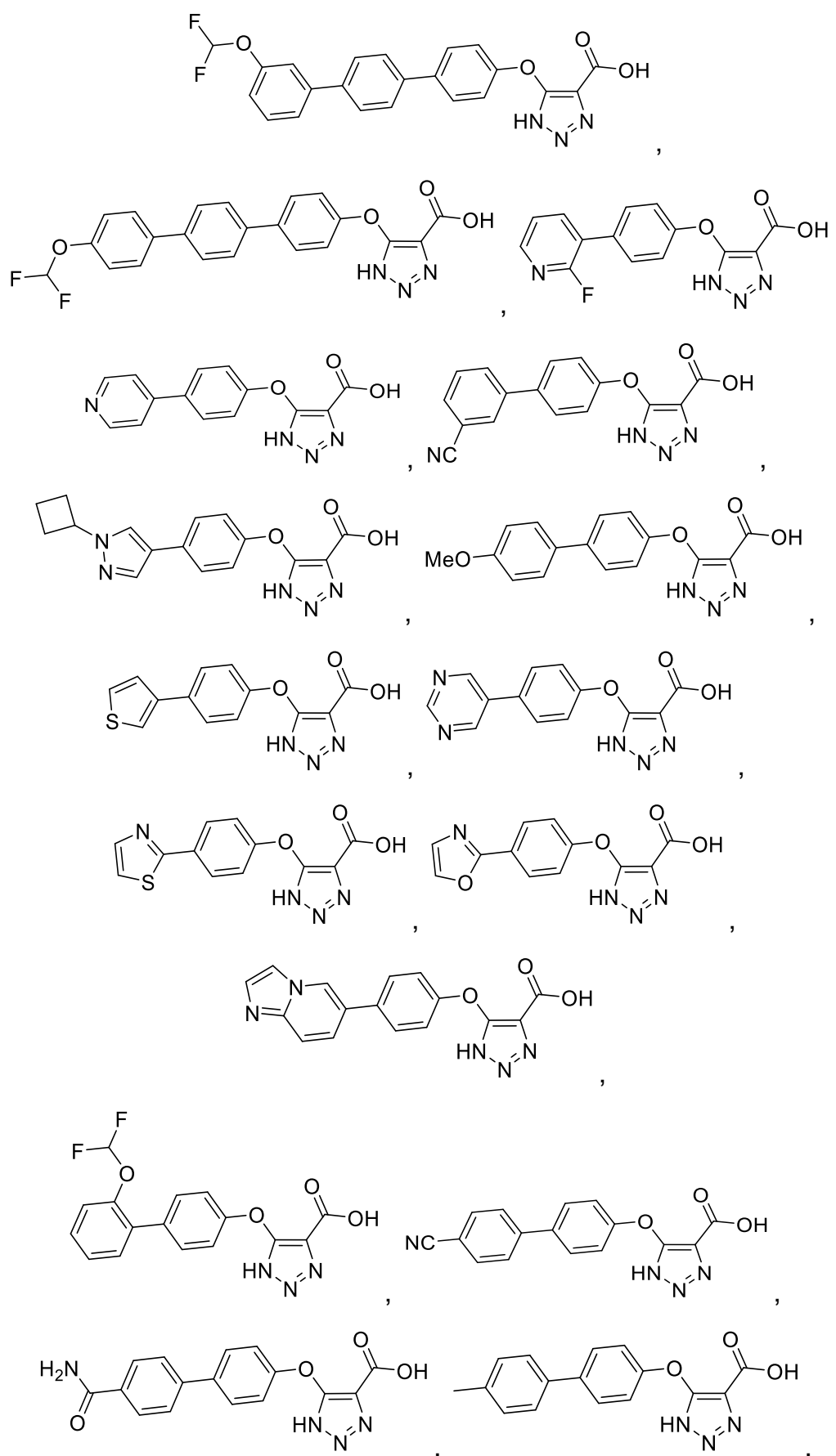
40. Método, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente

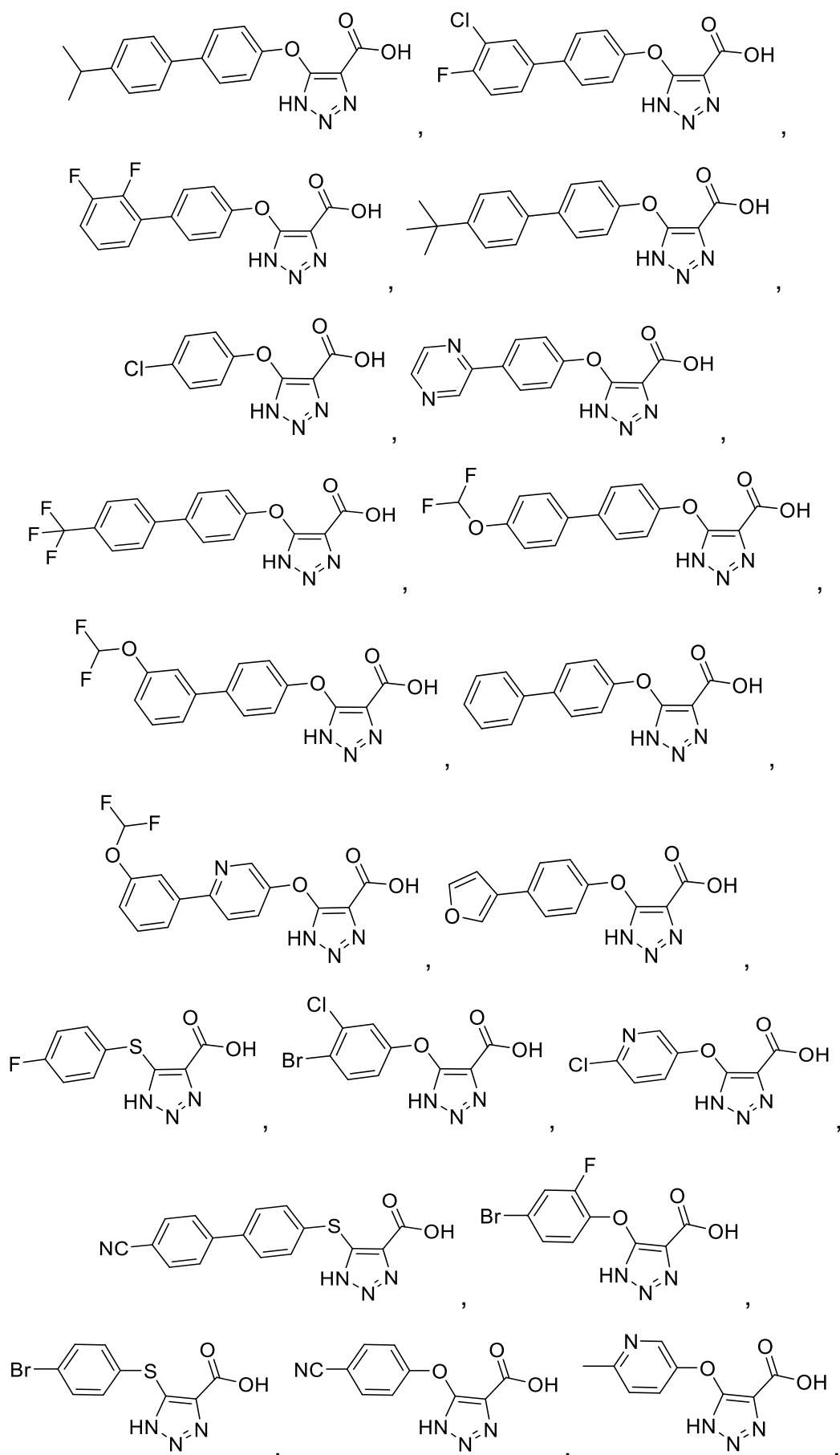
selecionados do grupo que consiste em H e halogênio

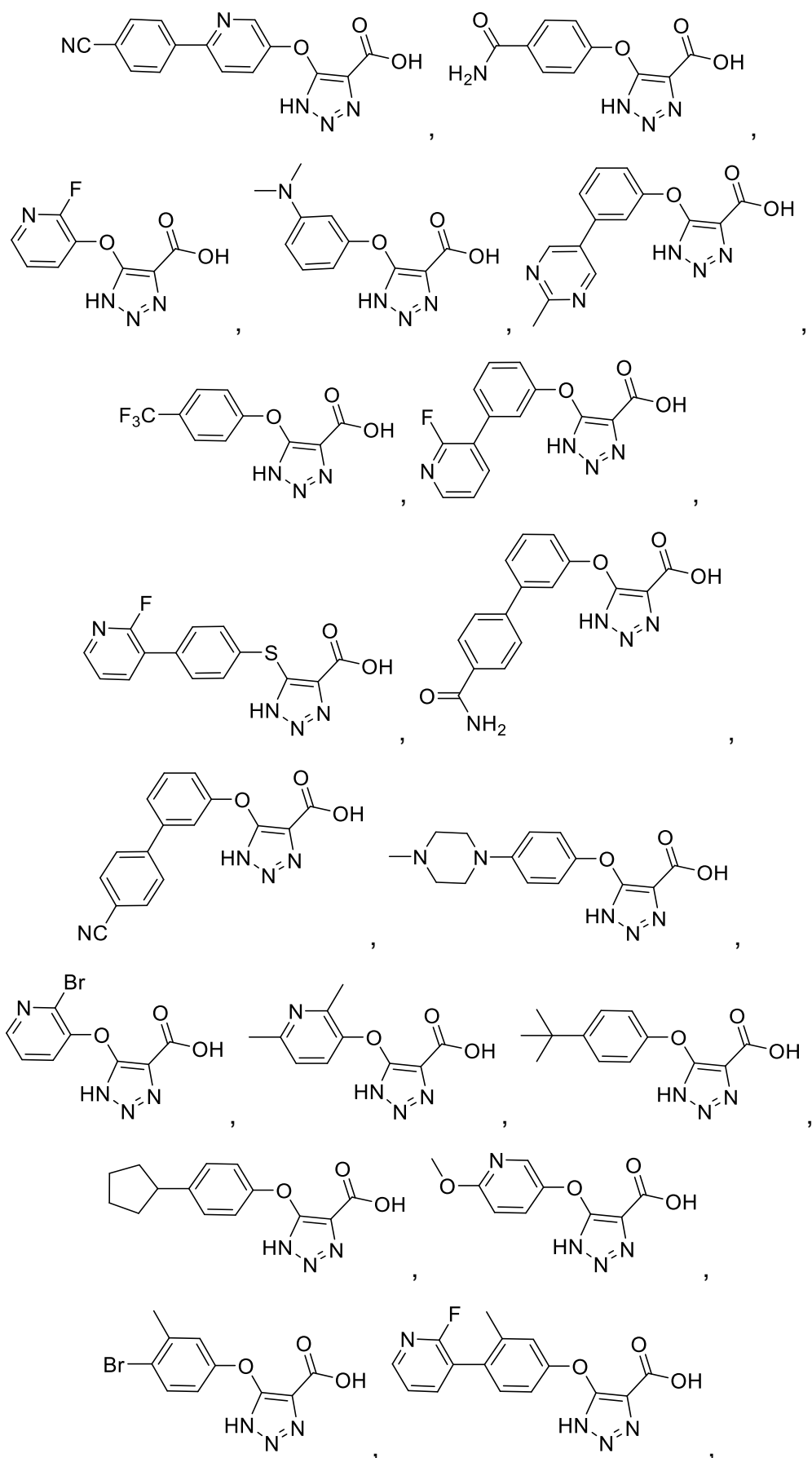
41. Método, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que L é O.

42. Método, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em

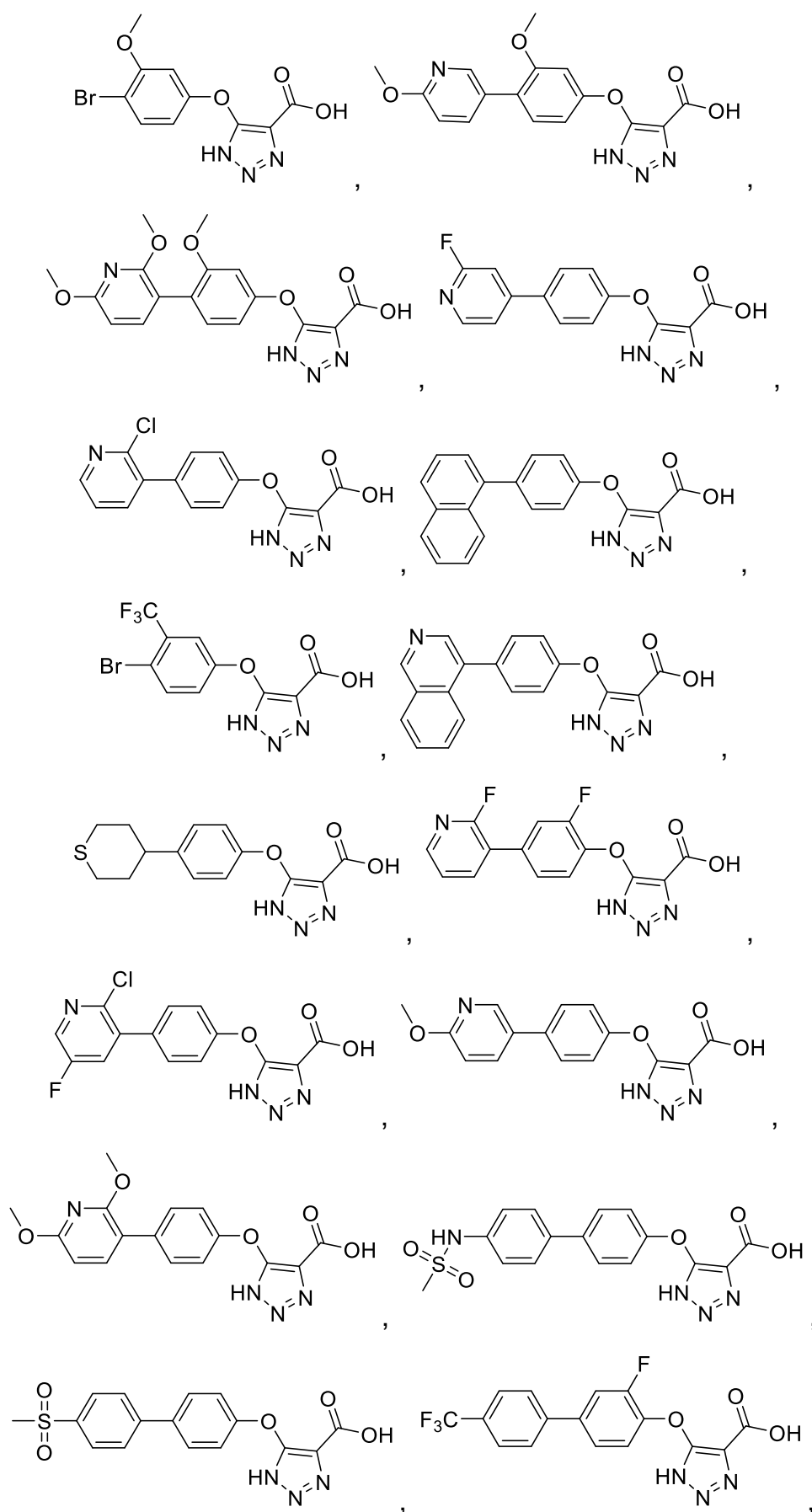




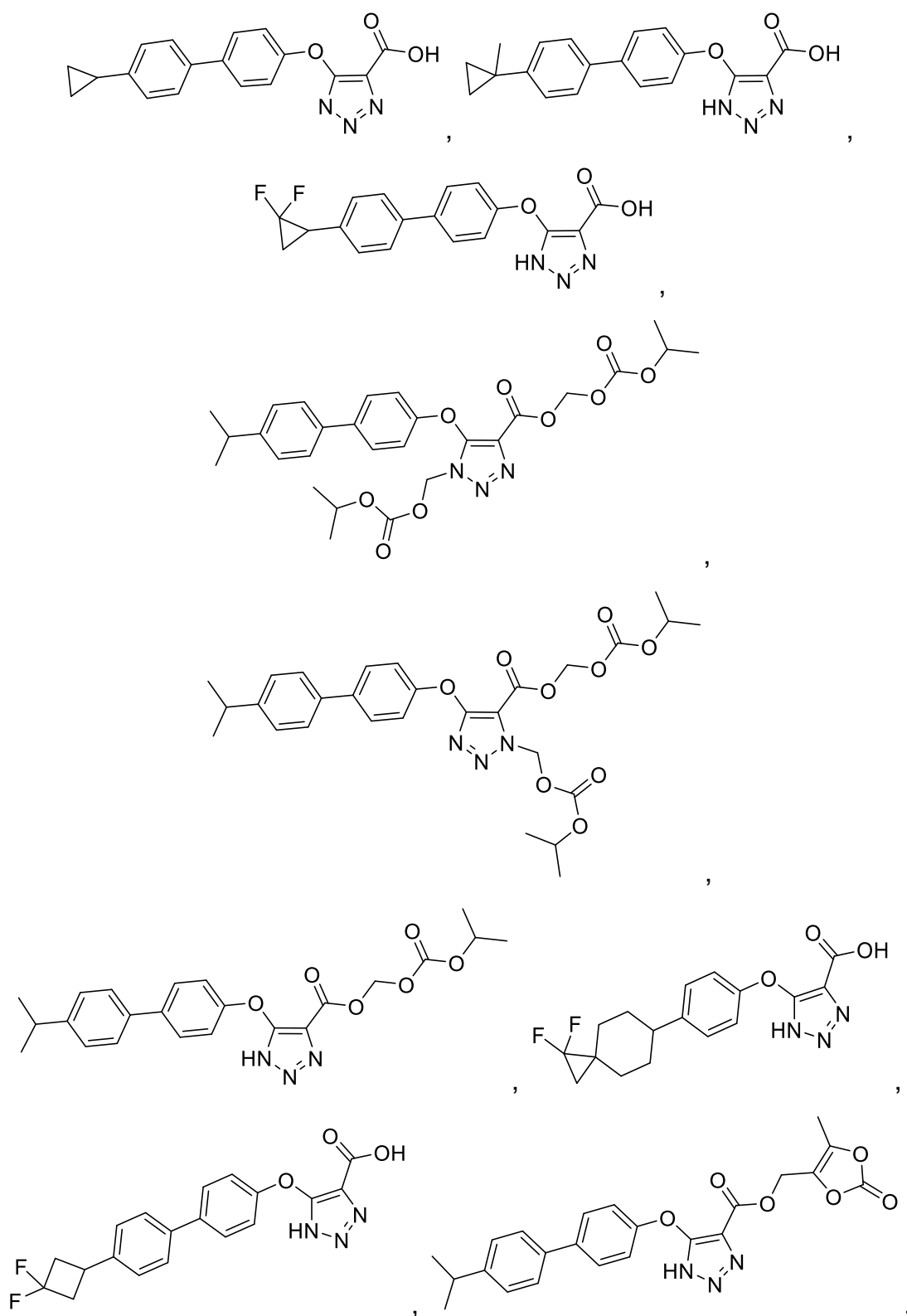


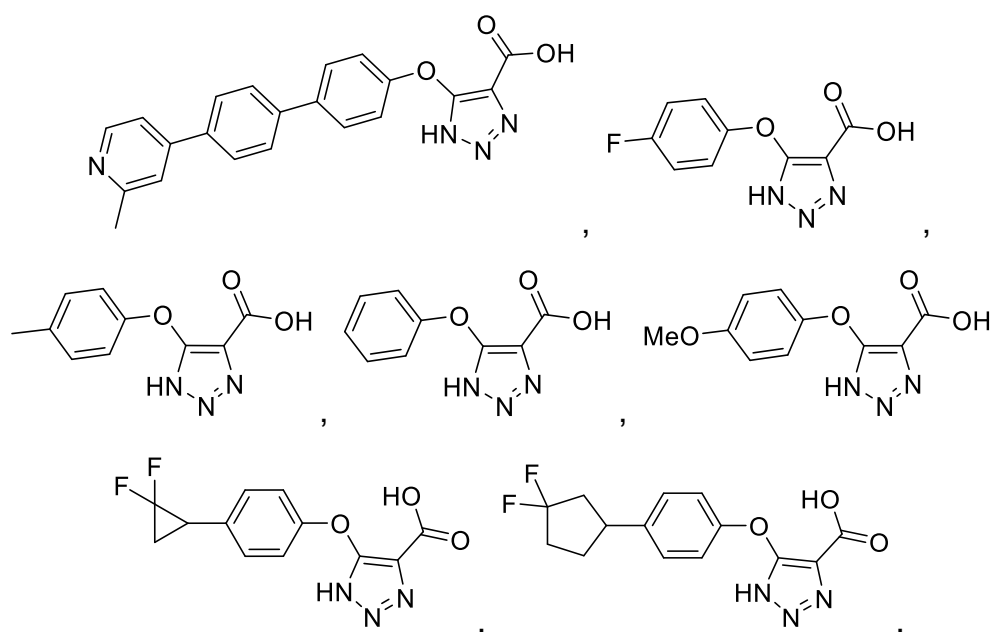












tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

43. Método para inibição de glicolato oxidase, caracterizado pelo fato de que compreende por em contato a glicolato oxidase com uma quantidade eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 34.

FIG. 1

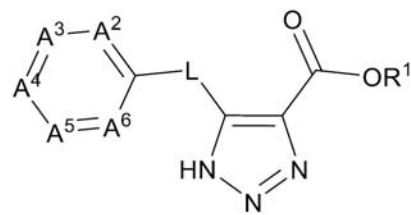
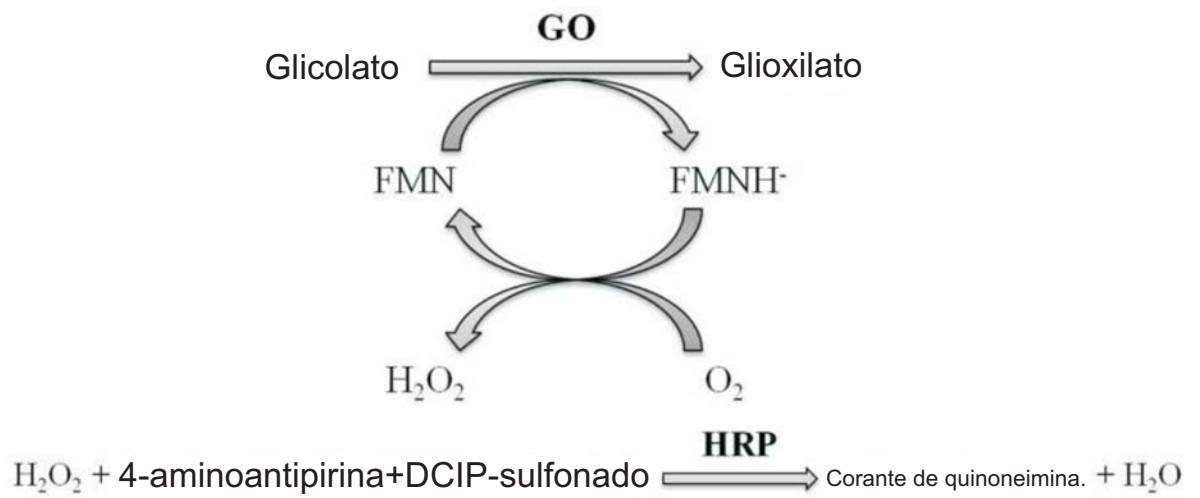


FIG. 2



## RESUMO

Patente de Invenção: **“INIBIDORES DE TRIAZOL GLICOLATO OXIDASE”**.

A presente invenção fornece ácidos carboxílicos de triazol e compostos relacionados, bem como sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis como inibidores de glicolato oxidase. As composições farmacêuticas e os métodos para tratamento de hiperoxalúria primária, tipo I (PH), e cálculos renais são também descritos.