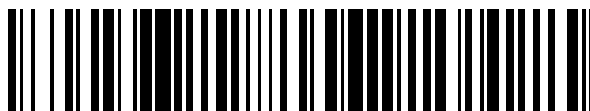


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 498**

51 Int. Cl.:

C07D 249/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2011** **PCT/US2011/060166**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012** **WO12064943**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011** **E 11839513 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 2638021**

54 Título: **1-(6,7-Bis(difluorometoxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol como inhibidor de CYP17 para el tratamiento de enfermedades dependientes de andrógenos como el cáncer de próstata**

30 Prioridad:

13.11.2010 US 413395 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2019

73 Titular/es:

INNOCRIN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4220 Apex Highway Hwy 55, Suite 330
Durham, NC 27713, US

72 Inventor/es:

HOEKSTRA, WILLIAM, J.;
SCHOTZINGER, ROBERT, J. y
RAFFERTY, STEPHEN, WILLIAM

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 703 498 T3

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

DESCRIPCIÓN

1-(6,7-Bis(difluorometoxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol como inhibidor de CYP17 para el tratamiento de enfermedades dependientes de andrógenos como el cáncer de próstata

Los organismos vivos han desarrollado procesos estrechamente regulados que importan específicamente metales, los transportan a sitios de almacenamiento intracelular y finalmente los transportan a sitios de uso. Una de las funciones más importantes de metales como el zinc y hierro en los sistemas biológicos es permitir la actividad de metaloenzimas. Las metaloenzimas son enzimas que incorporan iones metálicos en el sitio activo de la enzima y usan el metal como parte del proceso catalítico. Más de una tercera parte de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.

La función de las metaloenzimas depende mucho de la presencia del ion metálico en el sitio activo de la enzima. Está bien reconocido que los agentes que se unen e inactivan el ion metálico del sitio activo disminuyen notablemente la actividad de la enzima. La naturaleza usa esta misma estrategia para disminuir la actividad de algunas metaloenzimas durante periodos en los que no es deseable la actividad enzimática. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se une al ion zinc en el sitio activo de varias enzimas metaloproteasas de la matriz y por lo tanto detiene la actividad enzimática. La industria farmacéutica ha usado la misma estrategia en el diseño de agentes terapéuticos. Por ejemplo, el agente contra el cáncer de próstata ketoconazol contiene un grupo 1-imidazol que se une al hierro hemo presente en el sitio activo de la enzima diana CYP17 (17- α -hidroxilasa, 17,20-liasa) y de esta forma inactiva la enzima. Otro ejemplo incluye el grupo ácido hidroxámico que se une a zinc que se ha incorporado en la mayoría de los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz e histona desacetilasas. Otro ejemplo es el grupo ácido carboxílico que se une a zinc que se ha incorporado en la mayoría de inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina publicados.

Entre la técnica anterior, Moreira et al., *Current Medicinal Chemistry* 2008, 15, 868-899 y Mendieta et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5009-5018, describen análogos de abiraterona como inhibidores de CYP17 para el tratamiento del cáncer de próstata. Además, el documento WO 2011 /088160 A2 y WO 2010/062506 A2 y WO 2009/120565 A2 describen inhibidores de CYP17 que tienen antiandrógenos/inhibidores de CYP17 decahidro-1H-indenoquinolinona, decahidro-3H-ciclopentafenantridinona y esteroideos C-17-heteroarilo. Entre la técnica anterior, el documento WO 2010/032874 A1 y WO 2008/124092 A2 describen compuestos que comprenden un anillo de triazol y composiciones de los mismos para uso agrícola. Entre la técnica anterior, el documento US 2007/219218 y WO 2009/105140 A2 describe derivados de 1,2,3-triazol como inhibidores de metaloenzimas. Además, el documento US 2009/216027 A1 describe derivados de 1,2,3-triazol microbiocidas, y el documento US 2009/0123372 describe compuestos de triazol que se pueden usar en el tratamiento del cáncer. Entre la técnica anterior, el documento WO 99/54309 A así como Matsunaga et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004, 12, 4313-4336, describen derivados de naftaleno como inhibidores de C_{17,20}-liasa, y Rafferty et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2014, 24, 2444-2447, describen inhibidores de 17,20-liasa P450c17a derivados de 4-(1,2,3-triazol).

En el diseño de inhibidores de metaloenzimas clínicamente seguros y eficaces, es crítico el uso del grupo de unión al metal más adecuado para la indicación clínica y objetivo particular. Si se usa un grupo de unión al metal que se une de forma débil, la potencia puede ser subóptima. Por otra parte, si se usa un grupo de unión al metal que se une estrechamente, la selectividad de las enzimas objetivo frente a la metaloenzimas relacionadas puede ser subóptima. La falta de selectividad óptima puede ser una causa de toxicidad clínica debido a inhibición no intencionada de estas metaloenzimas fuera del objetivo. Un ejemplo de dicha toxicidad clínica es la inhibición no intencionada de enzimas que metabolizan fármacos humanos, tales como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por el agente contra el cáncer de próstata ketoconazol actualmente disponible. Se cree que esta inhibición fuera del objetivo es causada principalmente por la unión indiscriminada del 1-imidazol usado actualmente al hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor articular que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de metaloenzimas fuera del objetivo debido a la unión indiscriminada del grupo ácido hidroxámico al zinc en los sitios activos fuera del objetivo.

Por lo tanto, sigue siendo un objetivo importante la búsqueda de grupos de unión a metal que logren mejor equilibrio de potencia y selectividad, y serían importantes en la realización de agentes terapéuticos y métodos para dirigirse a las necesidades actualmente no satisfechas en el tratamiento de enfermedades, trastornos y sus síntomas.

Breve resumen de la invención

La invención se dirige al compuesto de la reivindicación 1, es decir, el 1-(6,7-Bis(difluorometoxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (3), o una de sus sales, una composición que comprende dicho compuesto o una de sus sales, y el uso del mismo en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas.

En un aspecto, el compuesto de la presente invención logra afinidad por una metaloenzima por formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones químicas o enlaces con un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces covalentes coordinados, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta, o interacciones de retroenlace.

En un aspecto, el compuesto se une a un metal.

En un aspecto, el compuesto se une a hierro, zinc, hierro hemo, manganeso, magnesio, agrupación de sulfuro de hierro, níquel, molibdeno o cobre.

5 En un aspecto, el compuesto inhibe una clase de enzima seleccionada de la familia de citocromos P450, histona desacetilasas, metaloproteinasas de la matriz, fosfodiesterasas, ciclooxigenasas, anhidrasas carbónicas y óxido nítrico sintasas.

10 En un aspecto, el compuesto inhibe una enzima seleccionada de la 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa, 5-lipoxigenas, adenosina desaminasa, alcohol deshidrogenasa, aminopeptidasa n, enzima convertidora de angiotensina, aromatas (CYP19), calcineurina, carbamoil fosfato sintetasa, familia de anhidrasa carbónica, catecol o-metil transferasa, familia de ciclooxigenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa-1, ADN polimerasa, farnesil difosfato sintasa, farnesil transferasa, fumarato reductasa, GABA aminotransferasa, HIF-prolil hidroxilasa, familia de histona desacetilasa, integrasa del VIH, transcriptasa inversa del VIH-1, isoleucina tRNA ligasa, lanosterol desmetilasa (CYP51), familia de metaloproteasas de la matriz, metionina aminopeptidasa, endopeptidasa neutra, familia de óxido nítrico sintasa, fosfodiesterasa III, fosfodiesterasa IV, fosfodiesterasa V, piruvato ferredoxina oxidoreductasa, peptidasa renal, ribonucleósidos difosfato reductasa, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, tirosinasa, ureasa y xantina oxidasa.

20 En un aspecto, el compuesto inhibe una enzima seleccionada de 1-desoxi-d-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), 17-alfa hidroxilasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), aminopeptidasa p, factor letal del antrax, arginasa, beta-lactamasa, citocromo P450 2A6, d-ala d-ala ligasa, dopamina beta-hidroxilasa, enzima convertidora de la endotelina 1, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminil ciclasa, glioxalasa, hemo oxigenasa, helicasa E1 de HPV/HSV, indolamina 2,3-dioxigenasa, leucotrieno A4 hidrolasa, metionina aminopeptidasa 2, péptido desformilasa, fosfodiesterasa VII, relaxasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroxi-miristoil))-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1), y vitamina D hidroxilasa (CYP24).

25 En un aspecto, el compuesto se identifica como que se une a un metal.

En un aspecto, el compuesto se identifica como que se une a hierro, zinc, hierro hemo, manganeso, magnesio, agrupación de sulfuro de hierro, níquel, molibdeno o cobre.

30 En un aspecto, el compuesto se identifica como que inhibe una clase de enzima seleccionada de la familia de citocromos P450, histona desacetilasas, metaloproteinasas de la matriz, fosfodiesterasas, ciclooxigenasas, anhidrasas carbónicas y óxido nítrico sintasas.

35 En un aspecto, el compuesto se identifica como que inhibe una enzima seleccionada de la 4-hidroxifenil piruvato dioxigenas, 5-lipoxigenas, adenosina desaminasa, alcohol deshidrogenasa, aminopeptidasa n, enzima convertidora de angiotensina, aromatas (CYP19), calcineurina, carbamoil fosfato sintetasa, familia de anhidrasa carbónica, catecol o-metil transferasa, familia de ciclooxigenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa-1, ADN polimerasa, farnesil difosfato sintasa, farnesil transferasa, fumarato reductasa, GABA aminotransferasa, HIF-prolil hidroxilasa, familia de histona desacetilasa, integrasa del VIH, transcriptasa inversa del VIH-1, isoleucina tRNA ligasa, lanosterol desmetilasa (CYP51), familia de metaloproteasas de la matriz, metionina aminopeptidasa, endopeptidasa neutra, familia de óxido nítrico sintasa, fosfodiesterasa III, fosfodiesterasa IV, fosfodiesterasa V, piruvato ferredoxina oxidoreductasa, peptidasa renal, ribonucleósidos difosfato reductasa, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, tirosinasa, ureasa y xantina oxidasa.

40 En un aspecto, el compuesto se identifica como un inhibidor del CYP17.

45 En un aspecto, el compuesto se identifica como que tiene un intervalo de actividad contra una enzima objetivo y un intervalo de actividad contra una enzima fuera del objetivo (p. ej., CYP17 $CI_{50} < 0,5 \mu M$ y $CI_{50} > 6,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 6,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 10,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 5,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 0,5 \mu M$ y $CI_{50} > 1,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 0,96 \mu M$ y $CI_{50} > 5,5 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < XX \mu M$ y $CI_{50} > YY \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, en donde XX es un número menor que YY). En algunos aspectos, por ejemplo, XX es 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces o 1000 veces menor que YY).

50 Otro aspecto es el uso del compuesto de la invención en un método de inhibición de la enzima metaloenzima que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula de la presente memoria con una metaloenzima. En un aspecto, el contacto es in vitro. En otro aspecto, el contacto es in vitro.

El método puede ser además tal que: en donde la metaloenzima comprende un átomo de metal que es hierro, zinc, hierro hemo, manganeso, magnesio, agrupación de sulfuro de hierro, níquel, molibdeno o cobre;

en donde la metaloenzima es un miembro de una clase de enzimas seleccionadas de la familia de citocromos citocromo P450, histona desacetilasas, metaloproteinasas de la matriz, fosfodiesterasas, ciclooxygenasas, anhidrasas carbónicas y óxido nítrico sintasas; la metaloenzima es aromatasa (CYP19), una ciclooxygenasa, lanosterol demetilasa (CYP51), una óxido nítrico sintasa, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, 17-alfa hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), citocromo P450 2A6, hemo oxigenasa, indolamina 2,3-dioxigenasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), o vitamina D hidroxilasa (CYP24);

en donde la metaloenzima es la 17-alfa hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17);

en donde la metaloenzima es 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa, 5-lipoxigenas, adenosina desaminasa, alcohol deshidrogenasa, aminopeptidasa n, enzima convertidora de angiotensina, aromatasa (CYP19), calcineurina, carbamoil fosfato sintetasa, familia de anhidrasa carbónica, catecol o-metil transferasa, familia de ciclooxygenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa-1, ADN polimerasa, farnesil difosfato sintasa, farnesil transferasa, fumarato reductasa, GABA aminotransferasa, HIF-prolil hidroxilasa, familia de histona desacetilasa, integrasa del VIH, transcriptasa inversa del VIH-1, isoleucina tRNA ligasa, lanosterol desmetilasa (CYP51), familia de metaloproteasas de la matriz, metionina aminopeptidasa, endopeptidasa neutra, familia de óxido nítrico sintasa, fosfodiesterasa III, fosfodiesterasa IV, fosfodiesterasa V, piruvato ferredoxina oxidorreductasa, peptidasa renal, ribonucleósidos difosfato reductasa, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, tirosinasa, ureasa y xantina oxidasa.; o

en donde la metaloenzima es la 1-desoxi-d-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), 17-alfa hidroxilasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), aminopeptidasa p, factor letal del antrax, arginasa, beta-lactamasa, citocromo P450 2A6, d-ala d-ala ligasa, dopamina beta-hidroxilasa, enzima convertidora de la endotelina 1, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminil ciclaza, glioxalasa, hemo oxigenasa, helicasa E1 de HPV/HSV, indolamina 2,3-dioxigenasa, leucotrieno A4 hidrolasa, metionina aminopeptidasa 2, péptido desformilasa, fosfodiesterasa VII, relaxasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroxi-miristil))-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1), o vitamina D hidroxilasa (CYP24).

El uso en la presente memoria puede comprender además administrar el compuesto a un sujeto.

El uso en la presente memoria incluye aquellos en la presente memoria en donde el compuesto se identifica como que tiene un intervalo de actividad contra CYP17 $CI_{50} < 0,5 \mu M$ y $CI_{50} > 6,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 6,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 10,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 5,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 0,5 \mu M$ y $CI_{50} > 1,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 0,96 \mu M$ y $CI_{50} > 5,5 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < XX \mu M$ y $CI_{50} > YY \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, en donde XX es un número menor que YY. En algunos aspectos, por ejemplo, XX es 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces o 1000 veces menor que YY.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se identifica como que logra afinidad, al menos en parte, para una metaloenzima por formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones químicas o enlaces con un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces covalentes coordinados, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta, o interacciones de retroenlace. Los compuestos también pueden lograr afinidad a través de interacciones más débiles con el metal, tales como interacciones de van der Waals, interacciones de cationes pi, interacciones de aniones pi, interacciones dipolo-dipolo, interacciones iones-dipolo. En un aspecto, el compuesto se identifica como que tiene interacción de enlace con el metal por el resto de 4-(1,2,3-triazol); en otro aspecto, el compuesto se identifica como que tiene una interacción de enlace con el metal por el N del resto de 4-(1,2,3-triazol).

Los métodos para evaluar las interacciones de unión metal-ligando se conocen en la técnica como se ilustran en las referencias, que incluyen, por ejemplo, "Principles of Bioinorganic Chemistry" de Lippard y Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" de Basolo y Pearson John Wiley & Sons Inc; 2ª edición (Septiembre de 1967); "Biological Inorganic Chemistry" de Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, nº 2, 107-109 (2008).

El compuesto de la invención incluye el compuesto identificado antes y sales farmacéuticamente aceptables, y preferiblemente el enantiómero (+), el enantiómero (-), el enantiómero (R) o el enantiómero (S). En otros aspectos el compuesto es predominantemente (p. ej., >90%, >95%, >98%, >N%, donde N es un número mayor que 50) el enantiómero (+), el enantiómero (-), el enantiómero (R) o el enantiómero (S).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, la invención proporciona el uso del compuesto en un método de modulación de la actividad de la metaloenzima en un sujeto, que comprende poner en contacto el sujeto con el compuesto en una cantidad y en condiciones suficientes para modular la enzima de la metaloenzima.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de dicho compuesto en un método de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad indicados en la presente memoria, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una composición farmacéutica del compuesto.

5 En un aspecto, la invención proporciona el uso de dicho compuesto en un método de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad indicados en la presente memoria, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una composición farmacéutica del compuesto.

10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de dicho compuesto en un método de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, en donde se ha identificado que el sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una composición farmacéutica del compuesto, de modo que dicho sujeto sea tratado para dicho trastorno.

15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de dicho compuesto en un método de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, en donde se ha identificado que el sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una composición farmacéutica del compuesto, de modo que la actividad de la metaloenzima en dicho sujeto sea modulada (p. ej., regulada por disminución, inhibida). En otro aspecto, el compuesto indicado en la presente memoria preferiblemente se dirige a células de cáncer frente a células no transformadas.

20 Los métodos en los que dicho compuesto se puede usar en la presente memoria incluyen aquellos en donde la enfermedad o trastorno es mediado por cualquiera de la 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa, 5-lipoxigenas, adenosina desaminasa, alcohol deshidrogenasa, aminopeptidasa n, enzima convertidora de angiotensina, aromatasa (CYP19), calcineurina, carbamoyl fosfato sintetasa, familia de anhidrasa carbónica, catecol o-metil transferasa, familia de ciclooxigenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa-1, ADN polimerasa, farnesil difosfato sintasa, farnesil transferasa, fumarato reductasa, GABA aminotransferasa, HIF-prolil hidroxilasa, familia de histona desacetilasa, integrasa del VIH, transcriptasa inversa del VIH-1, isoleucina tRNA ligasa, lanosterol desmetilasa (CYP51), familia de metaloproteasas de la matriz, metionina aminopeptidasa, endopeptidasa neutra, familia de óxido nítrico sintasa, fosfodiesterasa III, fosfodiesterasa IV, fosfodiesterasa V, piruvato ferredoxina oxidoreductasa, peptidasa renal, ribonucleósidos difosfato reductasa, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, tirosinasa, ureasa y xantina oxidasa.

30 Los métodos en la presente memoria en los que dicho compuesto de la reivindicación 1 se puede usar, incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno es mediado por cualquiera de la 1-desoxi-d-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), 17-alfa hidroxilasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), aminopeptidasa p, factor letal del antrax, arginasa, beta-lactamasa, citocromo P450 2A6, d-ala d-ala ligasa, dopamina beta-hidroxilasa, enzima convertidora de la endotelina 1, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminil ciclasa, glioxalasa, hemo
35 oxigenasa, helicasa E1 de HPV/HSV, indolamina 2,3-dioxigenasa, leucotrieno A4 hidrolasa, metionina aminopeptidasa 2, péptido desformilasa, fosfodiesterasa VII, relaxasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroxi-miristoil))-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1), o vitamina D hidroxilasa (CYP24).

40 Los métodos en la presente memoria en los que dicho compuesto de la reivindicación 1 se puede usar, incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno es cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa, enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.

45 Los métodos en la presente memoria en los que dicho compuesto de la reivindicación 1 se puede usar, incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de próstata, cáncer de mama, endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, infección fúngica sistémica, onicomicosis o enfermedad cardiovascular.

50 Los métodos indicados en la presente memoria en los que se puede usar dicho compuesto de la reivindicación 1, incluyen aquellos en los que se identifica que el sujeto tiene necesidad de dicho tratamiento establecido particular. La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede venir dado por el criterio de un sujeto o profesional sanitario y puede ser subjetivo (p. ej., opinión) u objetivo (p. ej. medible por un método de ensayo o diagnóstico).

Otro aspecto de la descripción es una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo agrícolamente aceptable.

55 Otro aspecto de la descripción es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria con la planta.

Otro aspecto de la descripción es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria con la planta.

5 Otro aspecto de la descripción es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto dicho compuesto con la planta.

Otro aspecto de la descripción es un método de tratamiento o prevención del crecimiento fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto dicho compuesto con la planta.

Otro aspecto de la descripción es un método de inhibición de microorganismos en o sobre una planta que comprende poner en contacto dicho compuesto con la planta.

10 Descripción detallada

Definiciones

Con el fin de que la invención se pueda entender más fácilmente, primero se definen algunos términos aquí por conveniencia.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" un trastorno abarca prevenir, mejorar, mitigar y/o atender el trastorno y/o las afecciones que puede causar el trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus síntomas que la acompañan. De acuerdo con la presente invención "tratar" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger contra, modular, invertir los efectos de y reducir la aparición de p. ej., los efectos dañinos de un trastorno.

20 Como se usa en la presente memoria, "inhibir" abarca prevenir, reducir y detener el avance. Obsérvese que la "inhibición de enzima" (p. ej., inhibición de metaloenzima) se distingue y se describe a continuación.

El término "modular" se refiere al aumento o disminución en la actividad de una enzima en respuesta a la exposición a un compuesto de la invención.

25 Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren al material que está sustancial o esencialmente exento de componentes que normalmente lo acompañan cuando se encuentra en su estado natural. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente usando técnicas de química analítica, tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alto rendimiento. En particular, en realizaciones el compuesto es al menos 85% puro, más preferiblemente al menos 90% puro, más preferiblemente al menos 95% puro, y lo más preferiblemente al menos 99% puro.

30 El término "administración" o "administrar" incluye vías de introducción del(de los) compuesto(s) a un sujeto para realizar su función prevista. Los ejemplos de vías de administración que se pueden usar incluyen inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), tópica, oral, inhalación, rectal y transdérmica.

35 La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en las dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado. Una cantidad eficaz del compuesto puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad y peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para producir una respuesta deseada en el sujeto. Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una dosis eficaz también es una en la que ningún efecto tóxico o perjudicial (p. ej., efectos laterales) del compuesto inhibidor sobrepasa los efectos beneficiosos terapéuticos.

40 Las frases "administración sistémica", "administrado de forma sistémica", "administración periférica" y "administrado de forma periférica" como se usa en la presente memoria significan la administración de un compuesto(s), fármaco u otro material, de modo que entra en el sistema del paciente, y así es sometido a metabolismo y otros procesos similares.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se va a administrar suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se va a tratar.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (es decir, una dosis eficaz) puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,005 µg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,015 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estar en el intervalo de aproximadamente 1,0 pM a aproximadamente 10 µM. El experto en la técnica apreciará que pueden influir
50 determinados factores en la dosis necesaria para tratar eficazmente a un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede incluir un solo tratamiento, o preferiblemente puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un sujeto se trata con un compuesto en el intervalo de entre aproximadamente 0,005 µg/kg a

aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, una vez al día durante entre aproximadamente 1 y 10 semanas, preferiblemente entre 2 y 8 semanas, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 7 semanas, e incluso más preferiblemente durante aproximadamente 4, 5 o 6 semanas. En otro ejemplo, un sujeto se puede tratar diariamente durante varios años en el marco de una afección o enfermedad crónica. También se apreciará que la dosis eficaz de un compuesto usado para el tratamiento puede aumentar o disminuir a lo largo del curso de un tratamiento particular.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de que no son superponibles con la imagen especular de la pareja, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con la imagen especular de la pareja.

El término "diastereoisómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros asimétricos y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se llama una "mezcla racémica" o un "racemato".

El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "profármaco" incluye compuestos con restos que se pueden metabolizar in vivo. En general, los profármacos son metabolizados in vivo por esterasas o por otros mecanismos, a fármacos activos. Los ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en la técnica (Véase, p. ej. Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). Los profármacos se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres por tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de restos de profármacos incluyen restos éster de alquilo inferior ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido (p. ej., ésteres de ácido propiónico), ésteres de alquenilo inferior, ésteres de di-alquil inferior-amino-alquilo inferior (p. ej., éster de dimetilaminoetilo), ésteres de acilamino-alquilo inferior (p. ej., éster de acetiloximetilo), ésteres de aciloxi-alquilo inferior (p. ej., éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo (éster de fenilo), ésteres de aril-alquilo inferior (p. ej., éster de bencilo), ésteres de arilo y aril-alquilo inferior sustituidos (p. ej., con sustituyentes metilo, halógeno, o metoxi), amidas, alquil inferior-amidas, di-alquil inferior-amidas, e hidroxiamidas. Los restos de profármacos preferidos son ésteres de ácido propiónico y ésteres de acilo. Los profármacos que se convierten en formas activas por otros mecanismos in vivo también están incluidos. En aspectos, los compuestos de la invención son profármacos de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria.

El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Los términos "un", "una", y "el" o "la" se refieren a "uno o más" cuando se usan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, salvo que el contexto sea claramente lo contrario (p. ej., una pluralidad de muestras), etc.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" se usan en un sentido no exclusivo, excepto cuando el contexto requiera otra cosa.

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor se entiende que abarca variaciones de, en algunas realizaciones $\pm 20\%$, en algunas realizaciones $\pm 10\%$, en algunas realizaciones $\pm 5\%$, en algunas realizaciones $\pm 1\%$, en algunas realizaciones $\pm 0,5\%$, y en algunas realizaciones $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, puesto que dichas variaciones son adecuadas para llevar a cabo los métodos descritos o usar las composiciones descritas.

El uso de la palabra "inhibidor" en la presente memoria se entiende que significa una molécula que presenta actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibe" en la presente memoria se entiende disminuir la actividad de la metaloenzima, en comparación con la actividad de la metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibe" significa una disminución de la actividad de metaloenzima de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. En otras realizaciones, inhibe significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%, o de aproximadamente 75% a 100%. En algunas realizaciones, inhibe significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de aproximadamente 95% a 100%, p. ej., una disminución en la actividad de 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Dicha disminución se puede medir usando una variedad de técnicas que serán reconocibles por un experto en la técnica. Se describen más adelante ensayos particulares para medir la actividad individual.

Además, si se hace referencia en la presente memoria a olefinas que tienen geometría: "Z" se refiere a lo que se denomina una configuración "cis" (mismo lado), mientras que "E" se refiere a lo que se denomina una configuración "trans" (lado opuesto). Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos configuración "d" y "l" (o más y menos) son como definen las recomendaciones de la IUPAC. En cuanto al uso de los términos diastereoisómero, racemato, epímero o enantiómero, estos se usarán en su contexto normal para describir la estequiometría de preparaciones.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de alquilo C1-C6. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, y n-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Los carbonos sp^2 o sp de un grupo alquenilo y un grupo alquinilo, respectivamente, pueden ser opcionalmente el punto de unión de los grupos alquenilo o alquinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

El término "halogenoalcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos halogenoalcoxi incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno", "hal" o "halogeno-" significa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema hidrocarbonado de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-14 miembros que tiene al menos un anillo saturado o que tiene al menos un anillo no aromático, en donde el anillo no aromático puede tener algún grado de insaturación. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos representativos de grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a un sistema hidrocarbonado de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de cada anillo de un grupo arilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros, que tiene 1-4 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y siendo el resto de los átomos del anillo carbonos (con los átomos de hidrógeno adecuados salvo que se indique otra cosa). Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, isoquinolinilo, indazolilo, y similares.

La expresión "heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos nitrógeno en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos nitrógeno en el anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos nitrógeno en el anillo si es tricíclico.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros o tricíclico de 10-14 miembros, que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de S, O, N, Si, B, P o Ge, en donde el sistema de anillo no aromático está completamente saturado. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tienilo, y similares.

El término "alquilamino" se refiere a un sustituyente amino que está además sustituido con uno o dos grupos alquilo. El término "aminoalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está además sustituido con uno o más grupos amino. El término "hidroxialquilo" o "hidroxilalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está además sustituido

con uno o más grupos hidroxilo. La parte de alquilo o arilo del alquilamino, aminoalquilo, mercaptoalquilo, hidroxialquilo, mercaptoalcoxi, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilcarbonilo, y alquilcarbonilalquilo, puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

Los ácidos y bases útiles en los métodos en la presente memoria son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier compuesto químico ácido, que puede ser de naturaleza inorgánica (p. ej., ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánica (p. ej., ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio). Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier compuesto químico básico, que puede ser de naturaleza inorgánica (p. ej., bicarbonato sódico, hidróxido potásico) u orgánica (p. ej., trietilamina, piridina). Las bases son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

Los agentes alquilantes son cualquier reactivo que sea capaz de efectuar la alquilación del grupo funcional en cuestión (p. ej., átomo de oxígeno de un alcohol, átomo de nitrógeno de un grupo amino). Los agentes alquilantes son conocidos en la técnica, incluyendo en las referencias citadas en la presente memoria, e incluyen haluros de alquilo (p. ej., yoduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (p. ej., sulfato de metilo), u otras combinaciones de grupo alquilo-grupo lábil conocidas en la técnica. Los grupos lábiles son cualquier especie estable que se puede desprender de una molécula durante una reacción (p. ej., reacción de eliminación, reacción de sustitución) y son conocidos en la técnica, incluyendo en las referencias citadas en la presente memoria, e incluyen haluros (p. ej., I-, Cl-, Br-, F-), hidroxilo, alcoxi (p. ej., -OMe, -O-t-Bu), aniones aciloxi (p. ej., -OAc, -OC(O)CF₃), sulfonatos (p. ej., mesilo, tosilo), acetamidas (p. ej., -NHC(O)Me), carbamatos (p. ej., N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatos (p. ej., -OP(O)(OEt)₂), agua o alcoholes (condiciones próticas), y similares.

De acuerdo con la presente descripción, los sustituyentes en cualquier grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de este grupo, en donde cualquier grupo que pueda estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), sustituyendo cada uno un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, halogenoalquilo, ciano, nitro, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxicarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-hidroxiamidinilo, o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo, tioalcoxi, cicloalcoxi, fluoroalcoxi que contiene 1-5 flúores, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

El compuesto de la invención se puede hacer por medios conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. Los métodos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario minimizar los subproductos que compiten, son conocidos en la técnica. La optimización de reacciones y el aumento de escala pueden usar ventajosamente el equipo de síntesis paralela de alta velocidad y los microrreactores controlados por ordenador (p. ej., *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2ª Edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004 43: 406; y referencias citadas en el mismo). El experto en la técnica puede determinar esquemas de reacción y protocolos adicionales mediante el uso de software de base de datos con búsqueda de estructura, por ejemplo, SciFinder® (CAS sección de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante búsqueda de palabras adecuadas usando un motor de búsqueda de internet tal como Google® o bases de datos de palabras tales como la base de datos de texto de la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.

Como puede apreciar un experto en la técnica, los métodos de síntesis del compuesto de la fórmula de la presente invención, serán evidentes para los expertos en la técnica, que incluyen los esquemas y ejemplos de la presente memoria. Adicionalmente, las diferentes etapas sintéticas se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativos para dar los compuestos deseados. Además, los disolventes, temperaturas, duraciones de las reacciones etc. indicadas en la presente memoria son solo para fines de ilustración y un experto en la técnica reconocerá que la variación de las condiciones de reacción puede producir los compuestos deseados de la presente invención.

El compuesto de la presente memoria también puede contener uniones (p. ej., enlaces carbono-carbono) en donde la rotación del enlace está restringida alrededor de ese enlace particular, p. ej., restricción que resulta de la presencia de un anillo. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* están incluidos expresamente en la presente invención. Los compuestos de la presente memoria también se pueden representar en múltiples formas tautómeras, en dichos casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria, incluso aunque solo se pueda representar una sola forma tautómera. Todas dichas formas isómeras de dichos compuestos en la presente memoria están expresamente incluidas en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfos de los compuestos descritos en la presente memoria están expresamente

incluidos en la presente invención. También están incluidos los extractos y fracciones que comprenden los compuestos de la invención. El término isómeros se pretende que incluya diastereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros, y similares. Para los compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, p. ej., compuestos quirales, los métodos de la invención se pueden llevar a cabo con un compuesto enantioméricamente enriquecido, un racemato o una mezcla de diastereoisómeros.

Los compuestos enantioméricamente enriquecidos preferidos tienen un exceso enantiomérico de 50% o más, más preferiblemente el compuesto tiene un exceso enantiomérico de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99%, o más. En realizaciones preferidas, solo un enantiómero o diastereoisómero de un compuesto quiral de la invención se administra a células o un sujeto.

Compuestos para usar en métodos de tratamiento

En un aspecto, el compuesto de la invención se puede usar en un método de modulación de la actividad de metaloenzima de una célula en un sujeto, que comprende poner en contacto el sujeto con el compuesto de las fórmulas de la presente invención (p. ej., formula I, II, III o IV), en una cantidad y en condiciones suficientes para modular la actividad de la metaloenzima.

En una realización, la modulación es inhibición.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se puede usar en un método de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una composición farmacéutica de las fórmulas de la presente invención (p. ej., formula I, II, III o IV).

En otros aspectos, el compuesto de la invención se puede usar en un método de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, en donde se ha identificado que el sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de las fórmulas de la presente memoria (p. ej., formula I, II, III o IV), de modo que dicho sujeto sea tratado para dicho trastorno.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se puede usar en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, en donde el trastorno es cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria o enfermedad infecciosa. En otras realizaciones la enfermedad, trastorno o su síntoma es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal. En algunas realizaciones la enfermedad es cáncer de próstata, cáncer de mama, cánceres dependientes de andrógenos, cánceres dependientes de estrógenos, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, infección sistémica fúngica, oncomicosis, hiperplasia suprarrenal, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de patrón masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma uterino, cáncer uterino, fibromas uterinos, mastopatía, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, acné, hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperandrogenismo con anovulación crónica, hiperandrogenemia, adrenarquia precoz, exceso de andrógenos o suprarrenales.

En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un primate o ser humano.

En otras realizaciones, la invención proporciona un método como se ha descrito antes, en donde la cantidad eficaz del compuesto de las fórmulas en la presente memoria (p. ej., formula I, II, III o IV) es como se ha descrito antes.

En otra realización, el compuesto de la invención se puede usar en un método como se ha descrito antes, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracerebroventricular, oral o tópica.

En otra realización, el compuesto de la invención se puede usar en un método como se describe en la presente memoria, en donde el compuesto de las fórmulas en la presente memoria (p. ej., formula I, II, III o IV) demuestra selectividad para un intervalo de actividad contra una enzima objetivo y un intervalo de actividad contra una enzima fuera del objetivo (p. ej., CYP17 $CI_{50} < 0,5 \mu M$ y $CI_{50} > 6,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 6,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 10,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 1,0 \mu M$ y $CI_{50} > 5,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 0,5 \mu M$ y $CI_{50} > 1,0 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < 0,96 \mu M$ y $CI_{50} > 5,5 \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; CYP17 $CI_{50} < XX \mu M$ y $CI_{50} > YY \mu M$ para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, en donde XX es un número menor que YY). En algunos aspectos, por ejemplo, XX es 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces o 1000 veces menor que YY.

En otra realización, la invención proporciona el uso como se ha descrito antes, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos. En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, agente anti-angiogénesis, agente citotóxico, agente anti-

proliferación, agente de enfermedad metabólica, agente de enfermedad oftalmológica, agente de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente de enfermedad urológica o agente de enfermedad gastrointestinal.

Como se usa en la presente memoria, "un trastorno relacionado con CYP 17" es un estado fisiológico o patológico que depende de la actividad del CYP17. Los ejemplos no limitantes de trastornos relacionados con CYP17 incluyen

5 cáncer de próstata, cáncer de mama, hiperplasia suprarrenal, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de patrón masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma uterino, cáncer uterino, mastopatía, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, acné, hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperandrogenismo con anovulación crónica, hiperandrogenemia, adrenarquia precoz, exceso de andrógenos y suprarrenales.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto como se describe en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria, para usar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro aspecto de la presente descripción es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria en la fabricación de una composición agrícola para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas en marcos agrícolas o agrarios.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente terapéutico adicional. En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, agente anti-angiogénesis, agente citotóxico, agente anti-proliferación, agente de enfermedad metabólica, agente de enfermedad oftalmológica, agente de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente de enfermedad urológica o agente de enfermedad gastrointestinal.

En un aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto del compuesto de la reivindicación 1, en una forma farmacéutica unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas, que incluyen cáncer, tumor sólido, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa. En otras realizaciones la enfermedad, trastorno o su síntoma es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende que incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales relativamente ácidos, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, sea sola o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales relativamente básicos, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, sea sola o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico y fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico, y similares (véase, p. ej., Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos para los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diferentes formas de sales en algunas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sales, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de un profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que sufren rápidamente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente

invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico.

El compuesto de la presente invención puede existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención. El compuesto de la presente invención puede existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, p. ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona suministro sostenido del compuesto a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de que se haya administrado al sujeto la formulación farmacéuticamente aceptable.

Los niveles de dosis reales y la evolución temporal de la administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar de modo que se obtenga una cantidad de principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin que sea tóxico (o inaceptablemente tóxico) para el paciente.

Cuando se usa, el compuesto de acuerdo con la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite, en un vehículo farmacéutico para la inyección intravenosa, subcutánea o intracerebroventricular o por administración oral o aplicación tópica. De acuerdo con la presente invención, el compuesto de la invención se puede administrar solo o junto con un segundo compuesto terapéutico diferente. Por "junto con" se entiende juntos, sustancialmente de forma simultánea o secuencial. En una realización, el compuesto de la invención se administra de forma aguda. Por lo tanto, el compuesto de la invención se puede administrar durante un período de tratamiento corto, tal como durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el compuesto de la invención se puede administrar a lo largo de un período de tiempo más prolongado para mejorar los trastornos crónicos, tal como, por ejemplo, durante aproximadamente una semana a varios meses dependiendo de la afección que se va a tratar.

Por "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria se entiende una cantidad del compuesto de la invención, suficientemente alta para modificar significativamente de forma eficaz la afección que se va a tratar, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable), basado en el buen criterio médico. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención variará con el objetivo particular a lograr, la edad y estado físico del paciente que se está tratando, la gravedad de la enfermedad subyacente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea y el compuesto específico usado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención administrada a un niño o a un recién nacido se reducirá proporcionalmente, basado en el buen criterio médico. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención será, por lo tanto, la cantidad mínima que proporcionará el efecto deseado.

Una ventaja práctica bien definida de la presente invención es que el compuesto se puede administrar de una forma conveniente, tal como por las vías de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular, o por aplicación tópica, tal como en cremas o geles. Dependiendo de la vía de administración, puede ser necesario recubrir los principios activos que comprenden un compuesto de la invención, en un material para proteger el compuesto de la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que puedan inactivar el compuesto. Con el fin de administrar un compuesto de la invención por una administración distinta de la parenteral, el compuesto se puede revestir con, o administrar con un material para prevenir la inactivación.

El compuesto se puede administrar por vía parenteral o intraperitoneal. También se pueden preparar dispersiones, por ejemplo, en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y sus mezclas, y en aceites.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetatos de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; ácidos esteáricos; estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceites de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácidos alginicos; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; y solución tampón de fosfato; leche desnatada en polvo; así como otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas tales como la vitamina C, el estrógeno y la equinácea, por ejemplo. También pueden estar presentes agentes humectantes y lubricantes tales como laurilsulfato

sódico, así como agentes colorantes, agentes de sabor, lubricantes, excipientes, agentes formadores de comprimidos, estabilizantes, antioxidantes y conservantes. También se pueden usar agentes solubilizantes, que incluyen por ejemplo cremaphore y beta-ciclodextrinas en las composiciones farmacéuticas en la presente memoria.

5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo de la presente materia objeto descrita (o sus profármacos) se pueden fabricar por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, levigado para la formación de grageas, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o agentes auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente materia objeto descrita pueden tener una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, administración tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal, y similares, o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

15 Para la administración tópica, el compuesto activo o profármaco se puede formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones y similares.

Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración por inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

20 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones del(de los) compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agente de suspensión, estabilizante y/o dispersante. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria (p. ej. en ampollas o recipientes multidosis) y pueden contener conservantes añadidos.

25 Alternativamente, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, que incluye, pero no se limita a agua estéril exenta de pirógenos, tampón, solución de dextrosa, y similares, antes de usar. Para este fin, el compuesto activo se puede secar por cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización y reconstitución antes de usar.

Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes adecuados para permear la barrera. Dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

30 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener forma, por ejemplo, de pastillas, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares o revestimientos entéricos.

35 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener forma, por ejemplo, de elixires, soluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar en forma de un producto seco para constituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de tampones, conservantes, agentes de sabor, agentes colorantes y edulcorantes según sea adecuado.

45 Las preparaciones para administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien conocido.

Para administración bucal, las composiciones pueden tener forma de comprimidos o pastillas formuladas de una forma convencional.

50 Para las vías de administración rectal y vaginal, el(los) compuesto(s) activo(s) se pueden formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios, o pomadas que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

55 Para administración nasal o administración por inhalación o insuflación, el compuesto activo o profármaco se puede suministrar de forma conveniente en forma de un pulverizador de aerosol de envases presurizados o un nebulizador usando un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de

dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) se pueden formular de forma que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa para la administración nasal usando dispositivos de pulverización nasal disponibles en el comercio incluyen los siguientes ingredientes: compuesto activo o profármaco (0,5-20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1-0,2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 mg/ml); carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina (1-15 mg/ml); feniletanol (1-4 mg/ml); y dextrosa (20-50 mg/ml). El pH de la suspensión final se puede ajustar en el intervalo de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente 5,5.

Para la administración ocular, el compuesto activo o profármaco se pueden formular como una solución, emulsión, suspensión, y similares, adecuado para administrar en el ojo. Se conoce en la técnica una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos en el ojo. Los ejemplos no limitantes específicos se describen en la patente de EE.UU. nº 6.261.547; patente de EE.UU. nº 6.197.934; patente de EE.UU. nº 6.056.950; patente de EE.UU. nº 5.800.807; patente de EE.UU. nº 5.776.445; patente de EE.UU. nº 5.698.219; patente de EE.UU. nº 5.521.222; patente de EE.UU. nº 5.403.841; patente de EE.UU. nº 5.077.033; patente de EE.UU. nº 4.882.150; y patente de EE.UU. nº 4.738.851, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Para el suministro prolongado, el compuesto activo o profármaco se puede formular como una preparación de depósito para administrar por implantación o inyección intramuscular. El principio activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados bastante solubles, p. ej., como una sal bastante soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de suministro transdérmico fabricados como un disco adhesivo o parche que liberan lentamente el(los) compuesto(s) activo(s) para la absorción percutánea. Para este fin, se pueden usar potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto activo. Se describen parches transdérmicos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.407.713; patente de EE.UU. nº 5.352.456; patente de EE.UU. nº 5.332.213; patente de EE.UU. nº 5.336.168; patente de EE.UU. nº 5.290.561; patente de EE.UU. nº 5.254.346; patente de EE.UU. nº 5.164.189; patente de EE.UU. nº 5.163.899; patente de EE.UU. nº 5.088.977; patente de EE.UU. nº 5.087.240; patente de EE.UU. nº 5.008.110; y patente de EE.UU. nº 4.921.475, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Alternativamente, se pueden usar otros sistemas de suministro farmacéutico. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que se pueden usar para suministrar el compuesto activo o profármaco. Se pueden usar algunos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO).

Si se desea, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el compuesto activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

El compuesto activo o profármaco de la presente materia objeto descrita, o sus composiciones, en general se usará en una cantidad eficaz para lograr el resultado previsto en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se va a tratar. El compuesto se puede administrar de forma terapéutica para lograr el efecto terapéutico o de forma profiláctica para lograr el beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando y/o erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de modo que el paciente refiere una mejora en la sensación o afección, aunque el paciente puede estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando la respuesta alérgica subyacente es erradicada o mejora, sino también cuando el paciente refiere una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar el avance de la enfermedad, independientemente de si se realiza mejora.

Para la administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una de las enfermedades previamente descritas. Un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un paciente que tiene características que ponen al paciente en un grupo designado de pacientes con riesgo, definido por un profesional o grupo médico adecuado. Un paciente en riesgo también puede ser un paciente que normalmente o rutinariamente está en un contexto donde puede ocurrir el desarrollo de la enfermedad subyacente que se va a tratar por administración de un inhibidor de metaloenzima de acuerdo con la invención. En otras palabras, el paciente en riesgo es el que normalmente o rutinariamente está expuesto a las condiciones que causan la enfermedad o dolencia o puede estar expuesto de forma aguda durante un tiempo limitado. Alternativamente, la administración profiláctica se puede aplicar para evitar el inicio de síntomas en un paciente al que se le ha diagnosticado el trastorno subyacente.

La cantidad de compuesto administrada dependerá de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la indicación particular que se está tratando, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se está tratando y la edad y peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, y similares. La determinación de una dosis eficaz depende de la habilidad del experto en la técnica.

Las dosis eficaces se pueden calcular inicialmente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, una dosis inicial para usar en animales se puede formular para lograr una concentración en la sangre o suero de la circulación de compuesto activo que es de o por encima de una CI50 del compuesto particular medido como ensayo in vitro, tal como el CHMC o BMMC in vitro y otros ensayos in vitro descritos en la sección de ejemplos. El cálculo de las dosis para lograr dichas concentraciones en la sangre o suero en la circulación teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular depende de la habilidad de los expertos en la técnica. Para una guía, véase Fingl & Woodbury, "General Principles," En: *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Capítulo 1, pág. 1-46, última edición, Pagamonon Press, y las referencias citadas en el mismo, que se incorporan en la presente memoria por referencia.

La dosis inicial también se puede calcular a partir de datos in vivo, tal como modelos animales. Los modelos animales útiles para ensayar la eficacia de compuestos para tratar o prevenir las diferentes enfermedades descritas antes son bien conocidas en la técnica.

Las cantidades de dosis típicamente estarán en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración, y diferentes factores descritos antes. La cantidad e intervalo de la dosis se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del(de los) compuesto(s) que son suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. En casos de administración local o absorción selectiva, tal como administración tópica local, la concentración local eficaz del(de los) compuesto(s) activo(s) puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Los expertos en la técnica serán capaces de optimizar dosis locales eficaces sin excesiva experimentación.

El(los) compuesto(s) se pueden administrar una vez al día, algunas o varias veces al día, o incluso múltiples veces al día, dependiendo, entre otras cosas, de la indicación que se está tratando y el criterio del médico que prescribe.

Preferiblemente, el(os) compuesto(s) proporcionarán beneficio terapéutico o profiláctico sin causar sustancial toxicidad. La toxicidad del(de los) compuesto(s) se puede determinar usando procedimiento farmacéuticos convencionales. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren el(los) compuesto(s) que presentan índices terapéuticos altos.

La cita de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos citados. La cita de una realización para una variable en la presente memoria, incluye la realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas. La cita de una realización en la presente memoria, incluye la realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas.

Aplicaciones agrícolas

Los compuestos y composiciones en la presente memoria se pueden usar en métodos de modulación de la actividad de metaloenzimas de un microorganismo en una planta que comprende poner en contacto un compuesto de la presente memoria con la planta (p. ej., semilla, plantón, hierba, mala hierba, cereal). Los compuestos y composiciones en la presente memoria se pueden usar para tratar una planta, campo u otra zona agrícola (p. ej., como herbicidas, plaguicidas, reguladores del crecimiento, etc.) por administración del compuesto o composición (p. ej., poner en contacto, aplicar, pulverizar, atomizar, espolvorear, etc.) a la planta objeto, campo u otra zona agrícola. La administración puede ser antes o después de surgimiento. La administración puede ser como un régimen de tratamiento o preventivo.

Un aspecto es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria con la planta. Otro aspecto es un método de tratamiento o prevención del crecimiento fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria con la planta. Otro aspecto es un método de inhibición de microorganismos en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria con la planta.

Las composiciones que comprenden el compuesto descrito en la presente memoria se pueden usar, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas directamente pulverizables, polvos, suspensiones, también suspensiones o dispersiones acuosas muy concentradas, oleosas o de otro tipo, emulsiones, dispersiones en aceite, pastas, polvos, materiales para esparcir o gránulos, por pulverización, atomización, espolvoreo, esparcimiento o vertido.

Dicha composición puede incluir el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo agrícolamente aceptable. La composición puede comprender además uno o más agentes agrícolas adicionales. El agente agrícola adicional puede ser cualquier agente útil en aplicaciones agrícolas, p. ej. un fungicida, (p. ej., clase de azol o clase de estrobilurina), un plaguicida, un agente de crecimiento y similares. Los fungicidas incluyen, por ejemplo,

5 epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, cicproconazol, prothioconazol y propiconazol; o trifloxistrobin, piraclostrobin, orisastrobin, fluoxastrobin o azoxistrobin.

Las formas de uso acuosas se pueden preparar a partir de emulsiones, concentrados, suspensiones, pastas, polvos humectables o gránulos dispersables en agua por adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, se pueden homogeneizar en agua

10 mediante agente humectante, espesante, dispersante o emulsionante. Sin embargo, también se pueden preparar concentrados compuestos de sustancia activa, agente humectante, espesante, dispersante o emulsionante y, si es adecuado, disolvente o aceite, y estos concentrados son adecuados para diluir con agua.

Los gránulos, p. ej., gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar mediante la unión de los principios activos (p. ej., el compuesto de la reivindicación 1) a vehículos sólidos. Los

15 vehículos sólidos son tierras minerales tales como sílices, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, caliza, cal, tiza, tronco, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, material sintético triturado, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa u otros vehículo sólidos.

El compuesto de la presente memoria se puede formular como comprimidos, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones, aceites, gránulos finos o polvos, que son adecuados para la administración a plantas, campos u otras zonas agrícolas. En realizaciones preferidas, la preparación incluye entre 1 y 95% (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%) de compuesto en un vehículo o diluyente. Las composiciones indicadas en la presente memoria incluyen el compuesto de la reivindicación 1, así como agentes agrícolas adicionales si están presentes, en

25 cantidades eficaces para controlar (p. ej., modular, inhibir) un trastorno o enfermedad agrícola mediado por metaloenzimas.

En un enfoque, el compuesto de la reivindicación 1 se puede proporcionar en una formulación encapsulada (líquido o polvo). Los materiales específicos para usar en materiales de la cápsula incluyen, pero no se limitan a materiales en partículas porosas o sustancias tales como sílice, perlita, talco, arcilla, pirofilita, tierra de diatomeas, gelatina y

30 geles, polímeros (p. ej., poliurea, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas o celulosa. Estos incluyen, por ejemplo, fibras huecas, tubos huecos o tuberías que liberan un compuesto especificado en la presente memoria a través de las paredes, tuberías capilares que liberan el compuesto fuera de una abertura en la tubería, bloques poliméricos de diferentes formas, p. ej., tiras, bloques, comprimidos, discos, que liberan el compuesto fuera de la matriz polímera, sistemas de membrana que mantienen el compuesto dentro de un recipiente impermeable y lo

35 liberan a través de una membrana permeable medida y combinaciones de los anteriores. Los ejemplos de dichas composiciones de dispensación son laminados de polímeros, pelets de poli(cloruro de vinilo), y microcapilares.

Los procedimientos de encapsulación se clasifican típicamente como químicos o mecánicos. Los ejemplos de procedimientos químicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a coacervación completa, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medio líquido, polimerización in situ, secado en estado líquido, gelación térmica e iónica en medio líquido, desolvatación en medio líquido, procedimientos químicos basados en almidón, atrapamiento en ciclodextrinas y formación de liposomas. Los ejemplos de procedimientos mecánicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a secado por atomización, enfriamiento por atomización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación por disco de centrifugación o suspensión rotacional, encapsulación por chorro anular, polimerización en la interfase líquido-gas o sólido-gas,

45 evaporación de disolvente, extrusión por presión, pulverización en baño de extracción de disolvente.

Las microcápsulas también son adecuadas para la liberación a largo plazo del compuesto activo de la presente memoria. Las microcápsulas son partículas pequeñas que contiene un material central o ingrediente activo rodeado por un recubrimiento o cubierta. El tamaño de las microcápsulas típicamente varía de 1 a 1000 micrómetros, con las cápsulas más pequeñas que 1 micrómetro clasificadas con nanocápsulas y las cápsulas mayores que 1000 micrómetros como macrocápsulas). La carga útil central normalmente varía de 0,1 a 98 por ciento en peso. Las microcápsulas pueden tener una variedad de estructuras (núcleo/cubierta continuos), multinuclear o monolítico) y tienen formas irregulares o geométricas.

50

En otro enfoque, el compuesto se puede proporcionar en un sistema de suministro basado en aceite. Los sustratos que liberan aceite incluyen aceites vegetales y/o minerales. En un aspecto, el sustrato también contiene un agente tensioactivo que hace que la composición sea fácilmente dispersable en agua; dichos agentes incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, y similares.

55

El compuesto de la invención también se puede proporcionar como una emulsión. Las formulaciones en emulsión se pueden encontrar como agua en aceite (ag/ac) o aceite en agua (ac/ag). El tamaño de las gotitas puede variar desde la escala de nanómetros (dispersión coloidal) a varios cientos de micrómetros. Normalmente se incorporan una gran

variedad de tensioactivos y espesantes en la formulación para modificar el tamaño de las gotitas, estabilizar la emulsión y modificar la liberación.

Alternativamente, el compuesto de la invención también se puede formular en un comprimido sólido y comprende (y preferiblemente consiste esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferiblemente vegetal), un edulcorante y un principio activo útil en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En una realización la invención proporciona un comprimido sólido y comprende (y preferiblemente consiste esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferiblemente vegetal), un edulcorante y un principio activo (p. ej., compuesto de la presente memoria o combinaciones o derivados de los mismos) útil en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. Los comprimidos típicamente contienen aproximadamente 4-40% (p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de un aceite (p. ej., aceite vegetal, como aceites de maíz, girasol, cacahuete, oliva, semilla de uva, tung, nabo, semilla de algodón, nuez, palma, ricino, chufa, avellana, aguacate, sésamo, croton tiglium, cacao, linaza, semilla de colza y canola, sus derivados hidrogenados; aceites derivados del petróleo (p. ej., parafinas y vaselina), y otros hidrocarburos inmiscibles con el agua (p. ej. parafinas). Los comprimidos contienen además aproximadamente 5-40% (p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de material de proteína/hidrato de carbono vegetal. El material contiene tanto una parte de hidrato de carbono (p. ej., derivada de granos de cereales tales como trigo, centeno, cebada, avena, maíz, arroz, mijo, sorgo, alpiste, trigo sarraceno, alfalfa, mielga, harina de maíz, harina de soja, harina de grano, harinillas de trigo, salvado de trigo, harina de gluten de maíz, harina de alga, levadura seca, judías, arroz) y una parte de proteína.

Opcionalmente se pueden usar varios excipientes y aglutinantes con el fin de ayudar a suministrar el principio activo o a proporcionar la estructura adecuada del comprimido. Los excipientes y aglutinantes preferidos incluyen lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de los mismos.

El compuesto de la reivindicación 1 también se puede usar en kits para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos agrícolas o de plantas. En una realización, el kit incluye una composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la presente memoria en una forma adecuada para suministrar a una planta del sitio. En algunos aspectos, el kit comprende un envase que contiene un compuesto de fórmula (I); dichos envases pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsos, bolsas, envases blíster, u otras formas de envase adecuadas en la técnica. Dichos envases pueden estar hechos de plástico, vidrio, papel laminado, hoja metálica, u otros materiales adecuados para contener compuestos.

Si se desea, el(los) compuesto(s) de la invención se pueden proporcionar junto con instrucciones para administrar en una planta, campo u otra zona agrícola. Las instrucciones en general incluirán información sobre el uso de la composición para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En otros aspectos, las instrucciones incluyen al menos uno de los siguientes: descripción del compuesto; esquema de dosificación y administración para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas; precauciones; advertencias; descripción de estudios de investigación; y/o referencias. Las instrucciones pueden estar directamente impresas en el envase (cuando está presente) o como una etiqueta aplicada sobre el envase, o como una hoja, folleto, tarjeta o archivo separado suministrado en o con el envase.

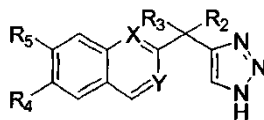
Ejemplos

La presente invención se demostrará ahora usando ejemplos específicos.

Procedimientos experimentales generales

Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas en la presente memoria están de acuerdo con las de las correspondientes posiciones en las fórmulas descritas en la presente memoria.

Síntesis de 4-(1,2,3-Triazoles)



III

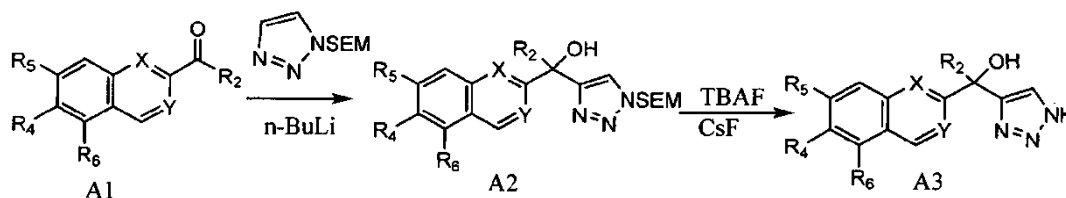
La síntesis de los 1,2,3-triazoles 4-sustituídos objetivo (III) se puede llevar a cabo usando la síntesis de ejemplo que se muestra a continuación (p. ej., esquema A, esquema 1). Se puede preparar una amplia variedad de naftalenos sustituidos con R4 y R5 partiendo de materiales de partida halogeno- y alcoxi-naftaleno funcionalizados (p. ej., **A**). El **A** se puede preparar por acilación de Friedel-Crafts del 2,3-dimetoxi-naftaleno con cloruro de isobutirilo/tricloruro de aluminio. La adición de 1-*N*-(2-(trimetilsililetoximetil)-1,2,3-triazol) litiado a la cetona **A** proporciona un alcohol terciario intermedio que se puede desproteger con una fuente de fluoruro (p. ej., fluoruro de cesio) para dar **1**. Para los compuestos III en donde R4 o R5 son arilo o heteroarilo, estos grupos se pueden añadir a los Br-naftalenos

intermedios (R4 o R5 = Br) por la metodología de acoplamiento de Suzuki [aryl-B(OH)2 o heteroaril-B(OH)2, catálisis con acetato de paladio(II)].

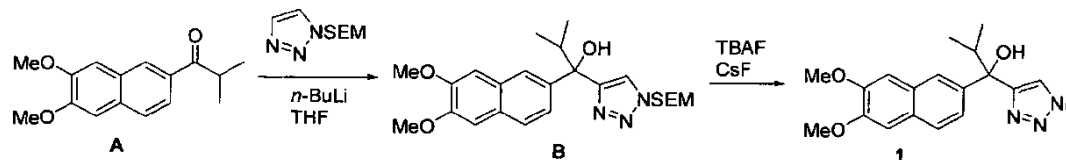
En realizaciones, la invención proporciona compuestos intermedios de las fórmulas indicadas en la presente memoria y métodos para convertir dichos compuestos en compuestos de las fórmulas de la presente memoria (p. ej., en los esquemas A, A1 a A2; A2 a A3; A1 a A3) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la presente memoria con uno o más reactivos en una o más transformaciones químicas (que incluyen las proporcionadas en la presente memoria) para proporcionar así el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria o un compuesto intermedio del mismo.

Los métodos sintéticos proporcionados en la presente memoria también pueden incluir adicionalmente etapas, sea antes o después de cualquiera de las etapas descritas en cualquier esquema, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis del compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria. Los métodos indicados en la presente memoria contemplan la conversión de compuesto de una fórmula en compuestos de otra fórmula (p. ej., en los esquemas A, A1 a A2; A2 a A3; A1 a A3). El procedimiento de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se pueden llevar a cabo in situ, o con aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, que incluyen los citados en las referencias en la presente memoria. Los compuestos intermedios se pueden usar con o sin purificación (p. ej., filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

Esquema A



Esquema 1



Ejemplo 1 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de N-2-(trimetilsilil)etoximetil-1,2,3-triazol (0,25 g, 1,2 mmol) en THF seco (7 ml) se añadió *n*-BuLi (0,86 ml, 1,38 mmol, solución 1,6 M) a -78°C. Después de agitar durante 1 h a -78°C, se añadió el compuesto **A** (0,421g, 1,63 mmol) en THF (7 ml) a -78°C, y la reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **B** (0,25 g) en forma de un jarabe. El material bruto se recogió para la siguiente etapa sin más purificación.

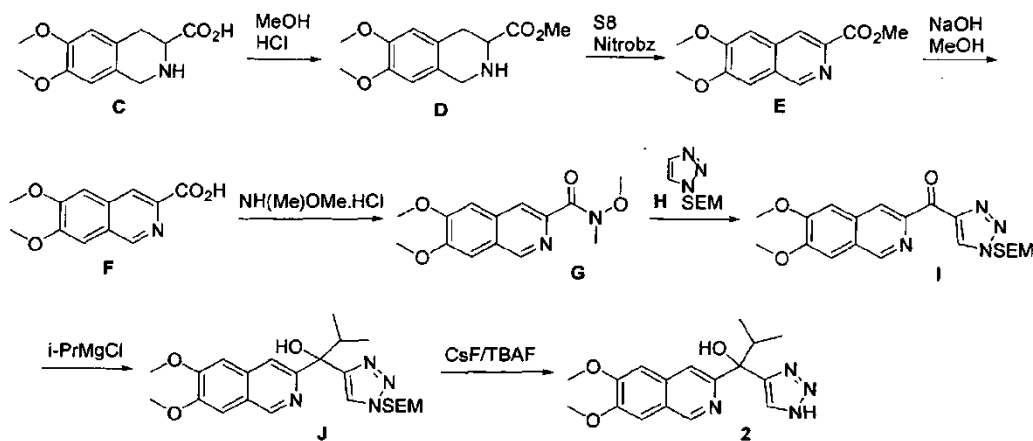
Preparación de N-2-(trimetilsilil)etoximetil-1,2,3-triazol

A una disolución agitada de 1,2,3-triazol (2,0 g, 28,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaH (1,065g, 43,1 mmol) en porciones a 0°C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 45 min a 0°C, se añadió 2-(trimetilsilil)etoximetil-Cl (SEM-Cl; 7,6 ml, 43,1 mmol) a la mezcla de reacción. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexano al 10% para dar el N-2-(trimetilsilil)etoximetil-1,2,3-triazol (3,5 g, 17,5 mmol, 61%) en forma de un líquido. Masa: m/z 200 [M⁺+1].

A una disolución agitada de **B** (0,15 g, 0,32 mmol) en THF (30 ml) se añadió TBAF (1,5 ml, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío; el residuo obtenido se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n° de

mallá 100-200) para dar **1** (25 mg, 0,07 mmol, 25%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,4 (s ancho, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,98 (s, 6 H), 2,81 (m, 1 H), 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 0,83 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H). HPLC: 98,6%. MS (ESI): m/z 326 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 2



Ejemplo 2 (Comparativo)

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

Una disolución de **C** (1,0 g, 4,2 mmol en disolución saturada en metanol de HCl (120 ml) se agitó a reflujo durante 50 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua helada y se basificó a pH ~ 10 usando disolución acuosa saturada de K_2CO_3 , y después se extrajo con CHCl_3 (6 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el éster **D** (0,85 g, 3,38 mmol, 85%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,06-3,98 (m, 2 H), 3,83 (s, 6 H), 3,78 (s, 3 H), 3,73-3,71 (m, 1 H), 2,99 (dd, $J = 4,5, 16$ Hz, 1 H), 2,89 (dd, $J = 8,5, 16$ Hz, 1 H). Masa: m/z 252 $[\text{M}^+ + 1]$.

A una disolución agitada del éster **D** (0,65 g, 2,58 mmol) en nitrobenz (30 ml) se añadió S_8 (0,20 g, 6,47 mmol) a t.a. en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 14 h. Después de consumirse el material de partida, el nitrobenz se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en disolución fría de HCl 1 N y se lavó dos veces con tolueno. La capa acuosa se basificó a pH ~ 10 usando disolución saturada de K_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **E** (0,43 g, 1,74 mmol, 67,2%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,12 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 4,07-4,03 (m, 9 H). Masa: m/z 248 $[\text{M}^+ + 1]$.

A una disolución agitada de **E** (0,20 g, 0,809 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una disolución de NaOH (0,097 g, 2,42 mmol) en H_2O (1 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 12 h. Los compuestos volátiles se separaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N y se agitó durante 15 min a 0°C . El precipitado se filtró y se secó a vacío para dar el ácido **F** (0,13 g, 0,55 mmol, 69%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,94 (s, 6 H).

A una disolución agitada del ácido **F** (2,0 g, 8,58 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron EDCI (2,46 g, 12,8 mmol), HOBT (1,15 g, 8,58 mmol), NMM (3,7 ml, 34,3 mmol), e hidrócloruro de la N,O-dimetilhidroxilamina (1,25 g, 12,8 mmol) a 0°C en atmósfera inerte. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexano para dar la amida de Weinreb **G** (1,6 g, 5,79 mmol, 70%) en forma de un jarabe. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,02 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,05 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H). Masa: m/z 277 $[\text{M}^+ + 1]$. A una disolución agitada de **H** (0,43 g, 2,17 mmol) en éter (10 ml) se añadió *t*-BuLi (2,13 ml, 3,6 mmol) gota a gota a -70°C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h a -70°C , se añadió a la mezcla de reacción la amida de Weinreb-**G** (0,20 g, 0,72 mmol) en THF (5 ml). Después de agitación durante 30 min adicionales a -70°C , la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en

columna para dar la cetona **I** (0,11 g, 0,27 mmol, 38,3%) en forma de un jarabe. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,83-7,78 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,14 (s, 3 H), 3,74-3,66 (m, 2 H), 1,00-0,94 (m, 2 H), 0,0--0,00 (m, 9 H). Masa: m/z 415 [M⁺+1].

A una disolución agitada de la cetona **I** (0,12 g, 0,28 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (0,72 ml, 1,44 mmol) gota a gota a 0°C en atmósfera inerte. Después de agitación durante 1 h a t.a., la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el alcohol **J** (55 mg, 0,12 mmol, 74%) en forma de un jarabe. La RMN ¹H del material bruto mostraba todos los picos requeridos junto con algunas impurezas. El producto bruto se recogió directamente para la siguiente etapa sin más purificación. Masa: m/z 459 [M⁺+1].

A una disolución agitada del alcohol **J** (0,24 g, 0,52 mmol) en THF (5 ml) se añadió TBAF (0,05 ml, 0,052 mmol, 1 M en THF) y CsF (0,15 g, 1,04 mmol) a t.a. en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 12 h. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexano al 30% para dar **2** (90 mg, 0,27 mmol, 52%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (s, 1 H), 7,88-7,81 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,01 (s, 6 H), 2,74-2,66 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,71 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). HPLC: 93,55%. Masa: m/z 329 [M⁺+1].

Enantiómero (+) de (2)

Especificaciones de la HPLC preparativa quiral:

Columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 micrómetros

Fase móvil: A) *n*-Hexano, B) IPA

Isocrático: A: B (95:5)

Caudal: 1,00 ml/min

HPLC: 99,2% (11 mg aislados en forma de un polvo blanco).

Rotación óptica [α]_D: + 7,6° (c = 0,5% en MeOH).

Enantiómero (-) de (2)

Especificaciones de la HPLC preparativa quiral:

Columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 micrómetros

Fase móvil: A) *n*-Hexano, B) IPA

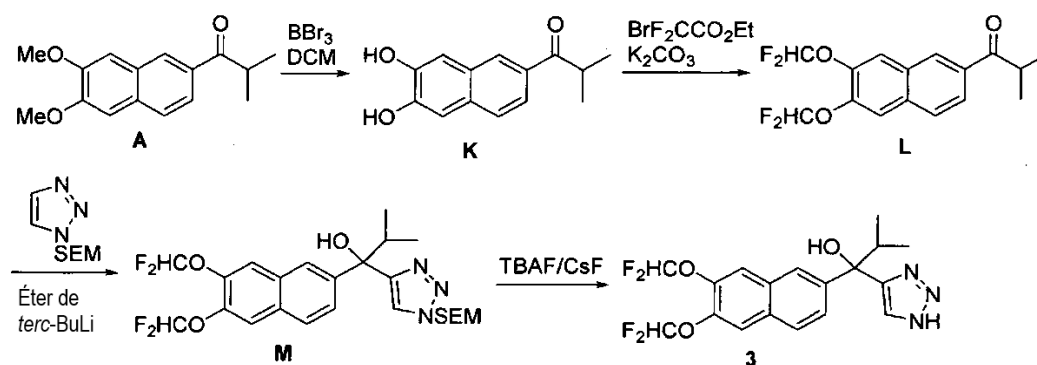
Isocrático: A: B (95:5)

Caudal: 1,00 ml/min

HPLC: 99,8% (12 mg aislados en forma de un polvo blanco).

Rotación óptica [α]_D: -5,8° (c = 0,5% en MeOH).

Esquema 3



Ejemplo 3 (La presente invención)

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

A una disolución agitada de **A** (18 g, 69 mmol) en DCM (180 ml) se añadió BBr₃ (87,2 g, 348 mmol) gota a gota a -40°C. Después de completarse la adición, se continuó agitando durante 1 h a -40 °C y 1 h a t.a. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y después la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, el material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n° de malla 100-200) para dar **K** (9,0 g, 39 mmol, 56%) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,88 (s ancho, 2 H), 3,79-3,63 (m, 1 H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H). A una disolución agitada de **K** (5,0 g, 21,7 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron bromodifluoroacetato de etilo (17,6 g, 86,6 mmol) y K₂CO₃ (18 g, 130 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y después la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, el material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n° de malla 100-200) para dar **L** (2,3 g, 4,3 mmol, 32%) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,67 (t, *J*_{F,H} = 73 Hz, 1 H), 6,65 (t, *J*_{F,H} = 73 Hz, 1 H), 3,72-3,65 (m, 1 H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H).

A una disolución agitada de N-SEM-1,2,3-triazol (2,25 g, 11,8 mmol) en éter seco (25 ml) se añadió *t*-BuLi (0,69 g, 10,7 mmol) gota a gota a -78°C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió el compuesto-**L** (1,5 g, 2,83 mmol) en éter seco (25 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 1 h adicional a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **M** (2,0 g) en forma de un jarabe pegajoso. El material bruto se recogió para la siguiente etapa sin más purificación.

A una disolución agitada de **M** (3,0 g, 5,6 mmol) en THF (30 ml) se añadió TBAF (1,48 g, 5,67 mmol, 1 M en THF) y CsF (2,58 g, 16,8 mmol) a t.a. en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío; el residuo obtenido se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n° de malla 100-200) para dar **3** (2,2 g, 5,5 mmol, 61%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,4 (ancho, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,76-7,61 (m, 5 H), 6,60 (t, *J*_{F,H} = 74 Hz, 2 H), 2,88 (s ancho, 1 H), 2,86-2,80 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 0,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H). HPLC: 96%. MS (ESI): *m/z* 398 [M+H]⁺.

Enantiómero (+) de (3)

Especificaciones de la HPLC preparativa quiral:

Columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 micrómetros

Fase móvil: A) *n*-Hexano, B) IPA

Isocrático: A: B (95:5)

Caudal: 1,00 ml/min

HPLC: 98,1% (15 mg aislados en forma de un polvo blanco).

Rotación óptica [α]_D: + 41,5° (c = 0,5% en MeOH).

Enantiómero (-) de (3)

Especificaciones de la HPLC preparativa quiral:

Columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 micrómetros

Fase móvil: A) *n*-Hexano, B) IPA

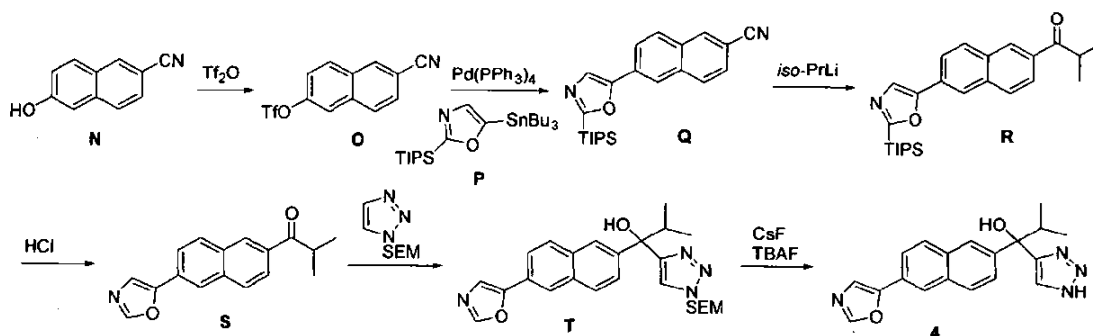
Isocrático: A: B (95:5)

Caudal: 1,00 ml/min

HPLC: 99,5% (13 mg aislados en forma de un polvo blanco).

Rotación óptica [α]_D: -54° (c = 0,5% en MeOH).

Esquema 4



Ejemplo 4 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de 6-hidroxi-2-naftonitrilo **N** (3,0 g, 17,7 mmol) en DCM (90 ml) se añadieron trietilamina (2,68 g, 26,5 mmol) y anhídrido triflico (7,5 g, 26,5 mmol) a 0°C y se continuó agitando durante 1 h adicional a 0°C. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM; se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n° de malla 100-200) eluyendo con EtOAc/hexano al 3% para dar el alcohol **O** (4,2 g, 13,9 mmol, 78%) en forma de un sólido. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1 H), 8,00 (t ap, 2 H), 7,83 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H).

Preparación de 5-(Tributilestannil)-2-(triisopropilsilil)oxazol (P)

A una disolución agitada de oxazol (3,0 g, 43,4 mmol) en éter dietílico (90 ml) se añadió *n*-BuLi (28 ml, 47,8 mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota a -78 °C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 45 min adicionales a -78°C, se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de triisopropilo (11,1 ml, 43,4 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con *n*-hexano y los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el 2-TIPS-oxazol (8,0 g, 35,5 mmol, 81%) en forma de un jarabe.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 1,45-1,37 (m, 3 H), 1,80-1,56 (m, 18 H). MS (ESI): *m/z* 226 [M+H]⁺. A una disolución agitada de 2-TIPS-oxazol (2,5 g, 11,1 mmol) en éter dietílico (50 ml) se añadió *tert*-BuLi (10,4 ml, 17,0 mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota a -78°C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h adicional a -78°C, se añadió lentamente cloruro de tri-*n*-butilestannilo (5,7 g, 17,0 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar **P** (5,0 g, 9,7 mmol, 87%) en forma de un jarabe. MS (ESI): *m/z* 516 [M+H]⁺.

El compuesto **O** (2,5 g, 8,27 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y la mezcla se purgó con argón durante un periodo de 20 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,152 g, 0,20 mmol) seguido del compuesto **P** (6,3 g, 12,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120 °C. La reacción se evaporó a vacío y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (n° de malla SiO₂, 100-200) para dar **Q** (1,5 g, 3,9 mmol, 48%) en forma de un sólido. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,99-7,87 (m, 3 H), 7,67-7,61 (m, 2 H), 1,58-1,42 (m, 3 H), 1,25-1,19 (m, 18 H). MS (ESI): *m/z* 377 [M+H]⁺.

A una disolución agitada de **Q** (1,5 g, 3,98 mmol) en éter dietílico anhidro (60 ml) se añadió *i*-PrLi (14,1 ml, 9,9 mmol, 0,7 M en éter dietílico) gota a gota a -78°C en atmósfera inerte y la mezcla se agitó durante 1 h adicional a -78°C. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se agitó durante 1 h. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar **R** (1,1 g, 2,6 mmol, 65%) en forma de un sólido.

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

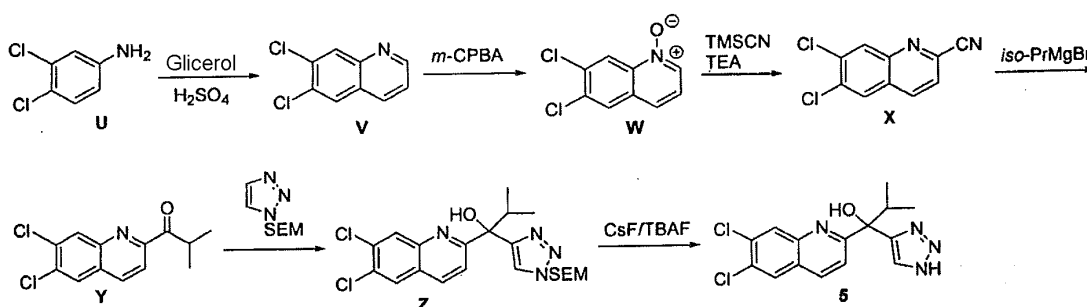
A una disolución agitada de **R** (1,1 g, 2,61 mmol) en THF (21 ml) se añadió HCl 2 N (11 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a t.a. La mezcla de reacción se basificó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (n° de malla SiO₂, 100-200) eluyendo con EtOAc/hexano al 20% para dar **S** (0,6 g,

2,26 mmol, 87%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,10-7,92 (m, 4 H), 7,80 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,79-3,66 (m, 1 H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una disolución agitada de N-1-SEM-1,2,3-triazol (**H**, 0,45 g, 2,26 mmol) en éter seco (6 ml) se añadió *t*-BuLi (1,3 ml, 2,26 mmol) gota a gota a -78°C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h a -78°C , se añadió el compuesto-**S** (0,17 g, 0,63 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 2 h adicionales a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **T** (0,26 g) en forma de un jarabe. El material bruto se recogió para la siguiente etapa sin más purificación.

A una disolución agitada de **T** (0,2 g, 0,43 mmol) en THF (4 ml) se añadieron TBAF (0,21 ml, 1 **M** en THF) y CsF (0,09 g, 1,29 mmol) a t.a. en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío; el residuo obtenido se disolvió en agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (n° de malla SiO_2 , 100-200) eluyendo con EtOAc/hexano al 15% para dar **4** (35 g, 0,10 mmol, 24%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75-7,67 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 0,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 0,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H). HPLC: 97%. MS (ESI): m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 5



Ejemplo 5 (Comparativo)

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

A una mezcla de 3-nitrobenzenosulfonato sódico (90 g, 401,2 mmol) en H_2SO_4 conc. (50 ml) y H_2O (30 ml) se añadió glicerol (18,7 g, 203,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 150°C . Después se añadió la 3,4-dicloroanilina **U** (10,0 g, 61,7 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 12 h a 150°C . El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~ 9 con disolución ac. de NaOH al 50% a 0°C y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por recristalización usando etanol para dar **V** (mezcla de los regiosómeros 5,6 y 6,7) (8 g, 40 mmol, 65%) en forma de un sólido.

A una disolución agitada de **V** (mezcla de regiosómeros 5,6 y 6,7) (10,0 g, 50,5 mmol) en EtOAc (200 ml) se añadió *m*-CPBA (17,4 g, 101 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para dar **W** (mezcla de regiosómeros 5,6 y 6,7) (2,3 g, 10,7 mmol, 21%) en forma de un sólido.

A una disolución agitada de **W** (mezcla de regiosómeros 5,6 y 6,7) (2,3 g, 10,7 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió TEA (5,8 ml, 7,63 mmol), seguido de TMSCN (5,7 ml, 37,6 mmol), a t.a. en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , n° de malla 60-120) para dar **X** como una mezcla de regiosómeros 5,6 y 6,7 (2,0 g, 9,0 mmol, 80%). Después de recristalización del sólido en MeCN caliente, el regiosómero 5,6 precipitó y se recogió por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar **X** puro (regiosómero 6,7) (1 g, 4,5 mmol, 40%) en forma de un sólido. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

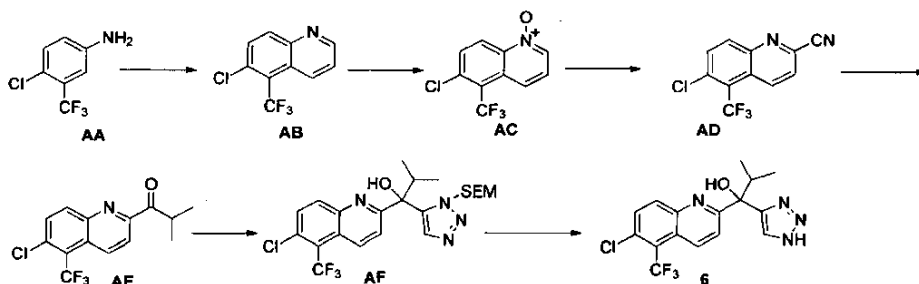
A una disolución agitada de **X** (1,0 g, 4,5 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr (0,06 g, 0,45 mmol) a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a 0°C ; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (11,2 ml, 11,2 mmol, 1 **M** en éter dietílico) a la mezcla de reacción gota a gota y se continuó agitando durante otros 20 min a 0°C . La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar **Y** (0,6 g, 2,24 mmol, 50%) en forma

de un sólido. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 4,32-4,26 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H).

A una disolución agitada de N-1-SEM-1,2,3-triazol (**H**, 0,76 g, 3,82 mmol) en éter dietílico seco (6 ml) se añadió *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 2,2 ml, 3,82 mmol) gota a gota a -70°C en atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h a -70°C , se añadió una disolución del compuesto **Y** (0,17 g, 0,63 mmol) en éter dietílico (5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 1 h adicional a -70°C . La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **Z** (0,18 g) en forma de un sólido. El material bruto se recogió para la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI): m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una disolución agitada de **Z** (0,4 g, 0,85 mmol) en THF (10 ml) se añadieron TBAF (0,4 ml, 1 M en THF) y CsF (0,38 g, 2,57 mmol) a t.a. en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (n° de malla SiO_2 , 100-200) eluyendo con EtOAc/hexano al 15% para dar **5** (50 g, 0,14 mmol, 38%) en forma de un sólido. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,93-7,91 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 0,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 0,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H). HPLC: 95,8%. MS (ESI): m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 6



Ejemplo 6 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (**AA**) (10,0 g, 51,28 mmol) en glicerol (120 ml) se añadieron sulfamix (173 g, 768 mmol), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,9 g, 10,43 mmol) y ácido bórico (5 g, 80,9 mmol) a t.a. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C y se añadió H_2SO_4 con. (35 ml) lentamente en porciones en atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó a $140\text{--}145^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se inactivó con disolución ac. de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (300 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 30% como eluyente para dar la quinolina **AB** (mezcla de regioisómeros 5,6 y 6,7) (65 g, 280,6 mmol, 55%) en forma de líquido de color ámbar. La formación del producto se confirmó por RMN ^1H y se llevó directamente a la siguiente reacción.

A una disolución agitada de quinolina **AB** (13 g, 56,27 mmol) en EtOAc (100 ml) a 0°C se añadió *m*CPBA (24,2 g, 140,28 mmol) (dispersión en agua al 60%) y se agitó a t.a. durante 12 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), el sólido precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para dar el N-óxido **AC** (10 g) en forma de un sólido amarillento bruto. El material se recogió directamente para la siguiente reacción sin caracterización adicional.

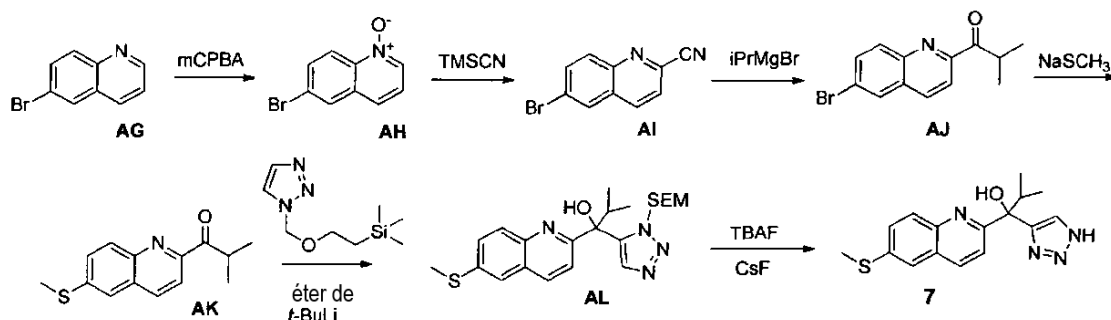
A una disolución agitada del N-óxido **AC** (10 g, 40,48 mmol) en ACN (100 ml) se añadió Et_3N (19 ml, 141,7 mmol) seguido de TMSCN (19,4 ml, 141,7 mmol) a 0°C en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 5% para dar el **AD** (isómero 5,6) deseado (1,8 g, 7,01 mmol, 17,3%) en forma de un sólido amarillento. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). A una disolución agitada de **AD** (1,0 g, 3,9 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a -78°C ; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (9,5 ml, 9,7 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y se continuó agitando durante otros 30 min a -78°C . Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 10% como eluyente para dar la cetona **AE** (0,6 g, 1,98 mmol,

54,5%) en forma de líquido de color ámbar. El material se recogió directamente para la siguiente reacción sin caracterización adicional.

A una disolución agitada de SEM-triazol (0,79 g, 3,96 mmol) en éter seco (10 ml) se añadió *tert*-BuLi (1,9 ml, 37,48 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 1 h. Se añadió una disolución de la cetona **AE** (0,3 g, 9,96 mmol) en éter (10 ml) a la mezcla de reacción a 0°C y se continuó agitando durante otros 20 min. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **AF** (0,5 g) en forma de una masa de jarabe amarillento bruta. El material se recogió directamente para la siguiente reacción sin purificación y caracterización adicionales.

A una disolución agitada de **AF** (0,5 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió CsF (0,462 g, 3,0 mmol) seguido de solución 1M de TBAF (0,26 g, 1,00 mmol) en THF a t.a. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 18 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 30% como eluyente para dar **6** (52 mg, 0,14 mmol, 14%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,60-11,58 (s ancho, 1H), 8,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,83-2,82 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC: 96,22%. MS (ESI): *m/z* 370 [M⁺].

Esquema 7



Ejemplo 7 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de 6-bromoquinolina (**AG**) (15 g, 72,11 mmol) en EtOAc (200 ml) a 0°C se añadió *m*CPBA (24,8 g, 143,7 mmol) (dispersión en agua al 60%) y se agitó a t.a. durante 8 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), el sólido precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para dar el N-óxido **AH** (14 g) como material bruto. Este material se recogió directamente para la siguiente reacción sin caracterización adicional. MS (ESI): *m/z* 226 [M⁺+2].

A una disolución agitada del N-óxido **AH** (14 g, bruto) en ACN (100 ml) se añadió Et₃N (30,9 ml, 218,7 mmol) seguido de TMSCN (27 ml, 218,7 mmol) a 0°C en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 20% para dar **AI** (8 g, 34,3 mmol, 54,7%) en forma de un sólido amarillado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

A una disolución agitada de **AI** (6 g, 25,64 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (64 ml, 64,10 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y la reacción se continuó agitando durante 1 h más. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 10% como eluyente para dar la cetona **AJ** (3 g, 10,78 mmol, 41,89%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,84 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 280,0 [M⁺+2] a TR 13,44 (83,06% de pureza).

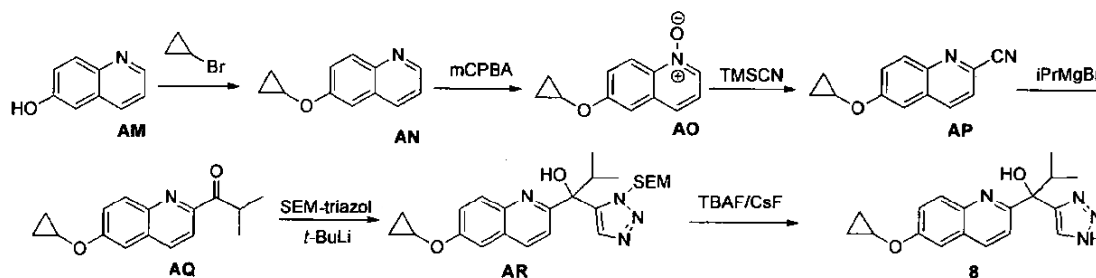
A una disolución agitada de 1-(6-bromoquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (**AJ**) (2 g, 7,19 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaSCH₃ (0,75 mg, 10,79 mmol) a t.a. en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a 80°C. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo

con EtOAc/hexano al 5% para dar **AK** (0,7 g, 2,85 mmol, 39,77%) en forma de un sólido. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,13-8,08 (m, 2 H), 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 2,5, 9,0$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,38-4,33 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 1,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 6 H).

A una disolución agitada de SEM-triazol (1,5 g, 7,34 mmol) en éter seco (20 ml) se añadió *n*-BuLi (4,3 ml, 7,34 mmol) (disolución 1,6 M en hexano) gota a gota y se dejó agitar a -78°C durante 1 h en atmósfera inerte. Se añadió una disolución de 2-metil-1-(6-(metiltio)quinolin-2-il)propan-1-ona (**AK**) (0,3 g, 1,22 mmol) en éter (10 ml) a la mezcla de reacción a -78°C y se continuó agitando durante otras 2 h a 0°C . Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar **AL** (1 g) en forma de una masa de jarabe de color ámbar bruta. El material se recogió directamente para la siguiente reacción sin caracterización adicional.

A una disolución agitada de 2-metil-1-(6-(metiltio)quinolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ol (**AL**) (1 g, 2,25 mmol) en THF (20 ml) se añadió CsF (1,02 g, 6,75 mmol) seguido de TBAF (2,24 ml, 2,25 mmol) (disolución 1 M en THF) a t.a. en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 30% como eluyente para dar **7** (70 mg, 0,22 mmol, 9,9%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,65-11,63 (s ancho, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 2H), 7,59 (dd, $J = 2,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). HPLC: 95,12%. MS (ESI): m/z 315 [$\text{M}^+ + 1$].

Esquema 8



Ejemplo 8 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de 6-hidroxiquinolina (**AM**) (0,5 g, 3,44 mmol) en DMF (10 ml) se añadió KO^tBu (1,15 g, 10,32 mmol) a t.a. Después de agitar durante 4 h a t.a., se añadió bromuro de ciclopropilo (1,24 g, 10,32 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 24 h. Después de consumirse el material de partida, por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar **AN** (0,1 g, 0,54 mmol, 15,7%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 3,91-3,82 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 4H).

A una disolución agitada de **AN** (0,1 g, 0,54 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió *m*-CPBA (0,18 g, 1,08 mmol) a 0°C y se agitó a t.a. durante 14 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el N-óxido **AO** (0,1 g, 0,49 mmol, 92,1%) en forma de un sólido rojizo claro. Este compuesto se usó directamente para la siguiente reacción.

A una disolución agitada del N-óxido **AO** (0,1 g, 0,49 mmol) en ACN (5 ml) se añadió Et_3N (2,6 ml, 1,71 mmol) seguido de TMSCN (0,25 ml, 1,71 mmol) a 0°C en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar **AP** (80 mg, 0,36 mmol, 73%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 4H).

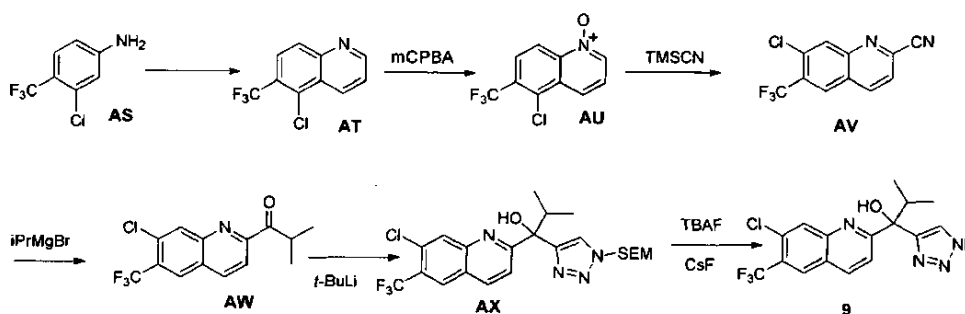
A una disolución agitada de **AP** (0,2 g, 0,95 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a -78°C ; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (2,4 ml, 2,37 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y se continuó agitando durante 1 h más a 0°C . Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl y se

extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 20% para dar la cetona **AQ** (0,1 g, 0,39 mmol, 41,66%) en forma de un sólido amarillo que se funde. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,90-0,85 (m, 4H).

A una disolución agitada de SEM-triazol (0,62 g, 3,13 mmol) en éter seco (6 ml) se añadió *tert*-BuLi (2,9 ml, 11,89 mmol, disolución 1,6 M en hexano) gota a gota y se dejó agitar a -78°C durante 1 h en atmósfera inerte. Se añadió una disolución de 1-(6-ciclopropoxiquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (**AQ**) (0,2 g, 0,78 mmol) en éter (6 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78°C y se continuó la agitación durante otros 30 min. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 30% para dar **AR** (0,35 g) en forma de una masa de jarabe espeso amarillento bruto. Este material se usó en la etapa de desprotección sin caracterización adicional.

A una disolución agitada de 1-(6-ciclopropoxiquinolin-2-il)-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ol (**AR**) (0,35 g, 0,77 mmol) en THF (5 ml) se añadió CsF (0,42 g, 3,08 mmol) seguido de TBAF (1 ml, 0,77 mmol, disolución 1 M en THF) a t.a. y se agitó a reflujo durante 12 h en atmósfera inerte. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 30% como eluyente para dar **8** (85 mg, 0,26 mmol, 33%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,82-11,60 (s ancho, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,81 (s ancho, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,87-0,83 (m, 4H), 0,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC: 98,3%. MS (ESI): *m/z* 325,9 [*M*⁺+1].

Esquema 9



Ejemplo 9 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de 3-cloro-4-(trifluorometil)anilina (**AS**) (10 g, 51,2 mmol) en glicerol (120 ml) se añadieron sulfamix (17,3 g, 76,8 mmol), FeSO₄·7H₂O (2,9 g, 10,7 mmol) seguido de ácido bórico (5,06 g, 81,9 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; se añadió H₂SO₄ conc. (35 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 145°C durante 3 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la reacción se inactivó con agua fría y se neutralizó con NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 30% para dar **AT** (mezcla de regioisómeros 5,6 y 6,7) (4 g, 17,2 mmol, 34%) en forma de jarabe.

A una disolución agitada de **AT** (mezcla de regioisómeros 5,6 y 6,7) (4 g, 17,2 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió *m*-CPBA (7,4 g, 43 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 10% para dar **AU** (mezcla de regioisómeros 5,6 y 6,7) (2 g, 8,06 mmol, 47,6%) en forma de un sólido amarillo.

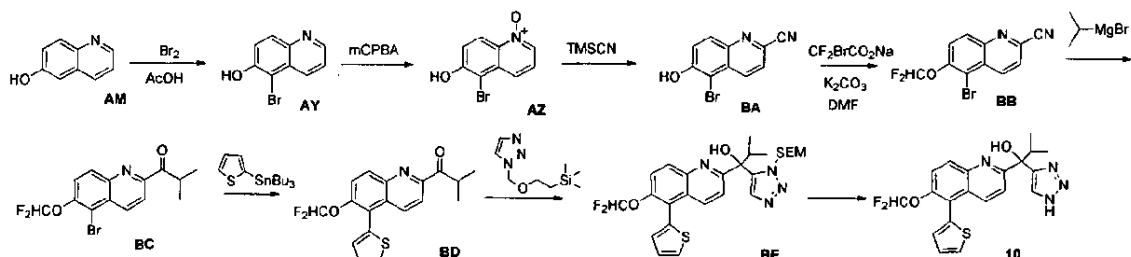
A una disolución agitada de **AU** (mezcla de regioisómeros 5,6 y 6,7) (5,0 g, 20,1 mmol) en ACN (50 ml) se añadió Et₃N (7,1 g, 70,3 mmol) seguido de TMSCN (6,9 g, 70,3 mmol) a 0°C en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano al 8% para dar **AV** (isómero 6,7) (2,0 g, 7,75 mmol, 38,4%) en forma de un sólido marrón.

A una disolución agitada de **AV** (0,3 g, 1,16 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr (30 mg) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a -40°C; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (0,5 ml, 3,48 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y la reacción se continuó agitando durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano al 3% para dar la cetona **AW** (0,11 g, 0,36 mmol, 31%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H).

A una disolución agitada de SEM-triazol (1,0 g, 5,32 mmol) en éter seco (20 ml) se añadió *tert*-BuLi (3,12 ml, 5,32 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 4 h. Se añadió una disolución de 1-(7-cloro-6-(trifluorometil)quinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (**AW**) (0,4 g, 1,32 mmol) en éter (10 ml) a la mezcla de reacción a -78°C y se continuó la agitación durante otros 30 min. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **AX** (1,3 g) en forma de un líquido amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

A una disolución agitada de **AX** (1,3 g, 2,6 mmol) en THF (26 ml) a t.a. se añadió CsF (1,1 g, 7,8 mmol) seguido de TBAF (2,5 ml, 2,6 mmol, 1 M en THF) y se agitó a reflujo durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 10% y se purificó por TLC prep. para dar **9** (65 mg, 0,17 mmol, 6,7%) en forma de una masa de jarabe espeso amarillento. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,26-8,20 (m, 3 H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 2,86-2,84 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 0,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H). HPLC: 93,67%. MS (ESI): *m/z* 369 [*M*⁺-1].

Esquema 10



Ejemplo 10 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de quinolin-6-ol (**AM**) (2,0 g, 13,77 mmol) en AcOH (20 ml) se añadió Br₂ (0,194 ml, 13,77 mmol) gota a gota a t.a. y se continuó agitando durante 1 h más. El avance de la reacción se siguió por TLC. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se inactivó con disolución saturada de NaHSO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 30% como eluyente para dar **AY** (1,3 mg, 5,80 mmol, 43%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz 1 H), 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52-7,47 (m, 2 H), 6,19-6,17 (s ancho, 1 H). LCMS: *m/z* 225,9 [*M*⁺+1] a t.a 5,12 (92,56% de pureza).

A una disolución agitada de **AY** (1,1 g, 4,91 mmol) en EtOAc (30 ml) a 0°C se añadió mCPBA (2,1 g, 12,27 mmol) (dispersión al 60% en agua) y se agitó a t.a. durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), el sólido precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para dar el N-óxido **AZ** (1 g, 4,16 mmol, 84%) en forma de un sólido blanquecino puro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s, 1 H), 8,46-8,44 (m, 2 H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,52-7,49 (m, 2 H). MS (ESI): *m/z* 240 [*M*⁺], 242 [*M*⁺+2].

A una disolución agitada de N-óxido **AZ** (0,9 g, 3,72 mmol) en ACN (30 ml) se añadió Et₃N (1,87 ml, 12,98 mmol) seguido de TMSCN (1,87 ml, 12,98 mmol) a 0°C en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 30% como eluyente para dar **BA** (0,9 g, 3,61 mmol, 97%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,21-6,20 (s ancho, 1 H).

A una disolución agitada de **BA** (9 g, 36 mmol) en DMF (90 ml) se añadieron BrCF₂CO₂Na (28,3 g, 144 mmol) y K₂CO₃ (29,8 g, 216 mmol) a t.a. y se agitó a 80°C durante 4 h. Después de consumirse el material de partida (por

TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 8% como eluyente para dar la cetona **BB** (7 g, 23,41 mmol, 65,4%) en forma de sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (t, *J* = 72,5 Hz, 1H).

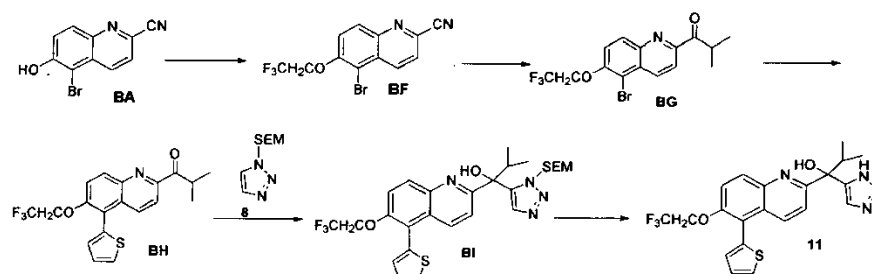
A una disolución agitada de **BB** (4,8 g, 16,05 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (40,1 ml, 40,13 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y se continuó agitando durante otros 30 min a -78°C. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 2% como eluyente para dar la cetona **BC** (2 g, 5,81 mmol, 36%) en forma de sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 73,0 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 344,1 [*M*⁺+1] a t.a. 5,18 (88,39% de pureza).

Una disolución de **BC** (1,0 g, 2,90 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con argón durante 30 min. Después se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,335 g, 0,29 mmol) y tributil(tiofen-2-il)estannano (1,38 ml, 4,06 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó con argón durante otros 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 24 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y después por HPLC prep. para dar **BD** (0,9 g, 2,59 mmol, 90%) en forma de sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,47 (t, *J* = 73,5 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 348,3 [*M*⁺+1].

A una disolución agitada de SEM-triazol (0,68 g, 3,45 mmol) en éter seco (10 ml) se añadió t-BuLi (2 ml, 3,45 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 1 h. Se añadió una disolución de 1-(6-(difluorometoxi)-5-(tiofen-2-il)quinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (**BD**) (0,3 g, 0,86 mmol) en éter (10 ml) a la mezcla de reacción anterior y se continuó agitando durante otros 30 min a -78°C. La mezcla de reacción después se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 5% como eluyente para dar **BE** (0,4 g, 0,73 mmol, 84%) en forma de un sólido. Este material se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

A una disolución agitada de **BE** (0,409 g, 0,747 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió CsF (0,331 g, 2,19 mmol) seguido de TBAF (0,732 ml, 0,732 mmol) (disolución 1 M en THF) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70°C. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 20% como eluyente para dar **10** (90 mg, 0,216 mmol, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,18-8,14 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 74,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). HPLC: 99,46%. MS (ESI): *m/z* 417 [*M*⁺+1].

Esquema 11



Ejemplo 11 (Comparativo)

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

A una disolución agitada de **BA** (6 g, 24,09 mmol) en DMF (90 ml) se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (9,1 g, 35,83 mmol) y K₂CO₃ (6,6 g, 47,82 mmol) a t.a. y se agitó a 90°C durante 24 h. El avance de la reacción se siguió por TLC; la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se

concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 30% como eluyente para dar el isómero 5,6 de **BF** deseado (2,5 g, 7,55 mmol, 32%) en forma de un sólido amarillento de bajo punto de fusión. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,66-4,59 (m, 2H).

5 A una disolución agitada de **BF** (2,5 g, 7,55 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió una cantidad catalítica de CuBr a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C; después se añadió bromuro de isopropilmagnesio (22 ml, 22,65 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y se continuó agitando durante otros 30 min a -5°C. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución de salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano al 30% como eluyente para dar la cetona **BG** (1,5 g, 3,98 mmol, 53%) en forma de masa de jarabe rojizo espeso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 8,21-8,19 (m, 2 H), 7,52 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,62-4,57 (m, 2 H), 4,35-4,29 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H).

15 Una disolución de **BG** (2 g, 5,31 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se purgó con argón durante 10 min. Después se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,61 g, 0,53 mmol) y Bu₃Sn-tiofeno (2,9 ml, 7,96 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó con argón durante otros 20 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h a 80°C. Después de consumirse el material de partida (por TLC), los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 15% como eluyente para dar **BH** (1,0 mg, 2,63 mmol, 67%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,26-8,22 (m, 2 H), 8,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,22-7,21 (m, 1 H), 7,12-7,11 (m, 1 H), 4,39-4,34 (m, 3 H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H).

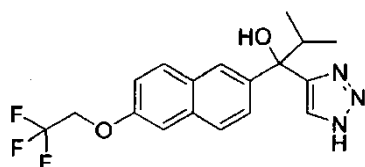
25 A una disolución agitada de SEM-triazol (0,55 g, 2,6 mmol) en éter seco (15 ml) se añadió *tert*-BuLi (1,5 ml, 2,5 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 1 h. Se añadió una disolución de **BH** (0,3 g, 0,65 mmol) en éter (10 ml) a la mezcla de reacción a -78°C y se continuó agitando durante otros 30 min a -78°C. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 15% como eluyente para dar **BI** (0,35 g) en forma de un sólido blanquecino. Este material se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

35 A una disolución agitada de **BI** (0,35 g, 0,60 mmol) en THF (10 ml) se añadió CsF (0,28 g, 1,8 mmol) seguido de disolución 1 M de TBAF (0,6 g, 0,60 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 12 h. Después de consumirse el material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 20% como eluyente para dar **11** (85 mg, 0,18 mmol, 31%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 12,10-11,30 (s ancho, 1 H), 8,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,54-7,50 (m, 2 H), 7,21-7,19 (m, 1 H), 7,10-7,09 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,34-4,29 (m, 2 H), 2,82-2,79 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 0,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (ESI): *m/z* 449 [M⁺+1]. HPLC: 94,03%.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando procedimientos similares como se ha descrito antes usando reactivos y/o materiales de partida modificados de forma adecuada.

Ejemplo 12 (Comparativo)

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

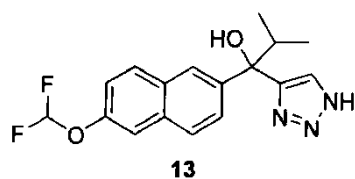


45 **12**

MS (ESI): *m/z* 366 [M⁺+1]. Tiempo de retención en HPLC: 2,45 min.

Ejemplo 13 (Comparativo)

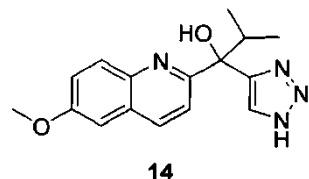
1-(6-(difluorometoxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (13)



Tiempo de retención en HPLC: 4,96 min.

Ejemplo 14 (Comparativo)

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

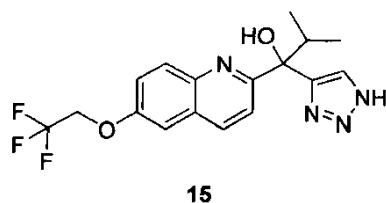


5

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

Ejemplo 15 (Comparativo)

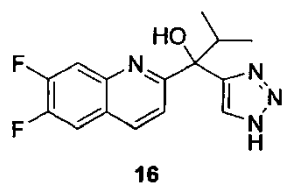
2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2-il)propan-1-ol (15)



10 MS (ESI): m/z 367 [M⁺+1]. Tiempo de retención en HPLC: 2,40 min.

Ejemplo 16 (Comparativo)

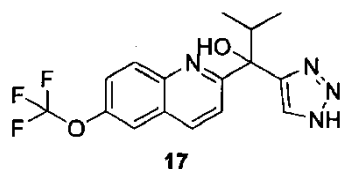
1-(6,7-difluoroquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (16)



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

15 Ejemplo 17 (Comparativo)

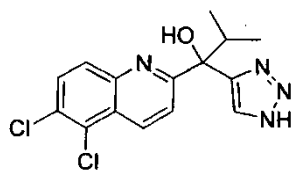
2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)propan-1-ol (17)



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

Ejemplo 18 (Comparativo)

20 1-(5,6-dicloroquinolin-2-il)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (18)

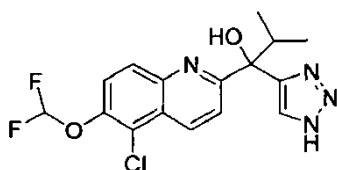


18

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

Ejemplo 19 (Comparativo)

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

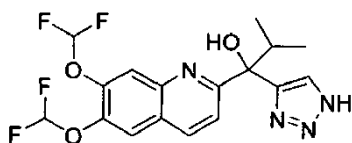


19

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

Ejemplo 20 (Comparativo)

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

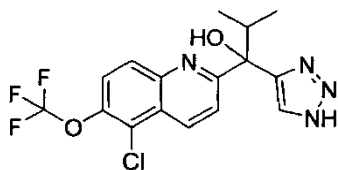


20

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

Ejemplo 21 (Comparativo)

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

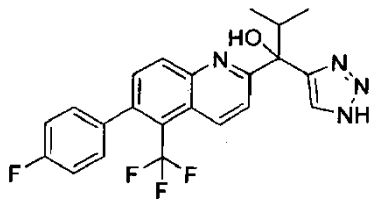


21

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

Ejemplo 22 (Comparativo)

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

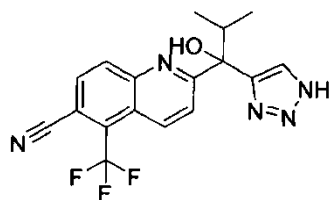


22

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

Ejemplo 23 (Comparativo)

2-(1-hidroxi-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(trifluorometil)quinolina-6-carbonitrilo (23)



23

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

Ejemplo 24: Actividad de metaloenzimas

5 A. Inhibición de CYP17

La actividad de CYP17 se ensayó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se prepararon por separado soluciones de cada compuesto de ensayo y de inhibidor de isozima (ketoconazol) en concentraciones de 2700, 540, 90, 18, 3, 0,6 y 0,1 μ M por dilución seriada con DMSO:ACN (50:50 v/v). Las soluciones del compuesto de ensayo individual y del inhibidor de isozima después se diluyeron 20 veces con agua desionizada (50:950 v/v) en concentraciones de 135, 27, 4,5, 0,9, 0,15, 0,03 y 0,005 μ M. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de compuesto de ensayo o inhibidor en la mezcla de reacción final es 1%. Se diluyó una suspensión microsomal de testículo de rata mezclada (20 mg/ml) con tampón de fosfato para obtener una suspensión de 1,25 mg/ml. Se preparó una solución de NADPH en tampón de fosfato a una concentración de 2,5X. Se preparó una disolución madre del sustrato en DMSO:MeCN (50:50 v/v), se mezcló y se diluyó en tampón de fosfato para obtener una sola disolución que contenía el sustrato 5 μ M. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de sustrato en la mezcla de reacción final es 1%. La disolución de sustrato y suspensión microsomal se combinaron en una relación en volumen 1:1, se mezclaron y se distribuyeron en pocillos de reacción de una placa de PCR. Se añadió a los pocillos compuesto de ensayo individual o la disolución de inhibidor en cada concentración, y se mezclaron con ciclos de aspiración/dispensación repetidos. Para los controles activos, se añadió diluyente del compuesto de ensayo de blanco en lugar de la disolución del compuesto de ensayo. Las mezclas de reacción se dejaron equilibrar a 37°C durante aproximadamente dos minutos antes de añadir disolución de NADPH para iniciar la reacción, seguido de mezcla mediante pipeteo de la mezcla de reacción. Los compuestos de la presente materia objeto descrita presentan CI50 en el intervalo mostrado en la tabla 1.

Ejemplo 25: Selectividad de metaloenzimas

25 A. Inhibición de enzimas del citocromo P450 del hígado

Se prepararon por separado disoluciones de cada compuesto de ensayo preparadas en concentraciones de 20000, 6000, 2000, 600, 200 y 60 μ M por dilución seriada con DMSO:MeCN (50:50 v/v). Las disoluciones del compuesto de ensayo individuales después se diluyeron 20 veces con DMSO:MeCN:agua desionizada (5:5:180 v/v/v) a concentraciones de 1000, 300, 100, 30, 10 y 3 μ M. Se prepararon mezclas de inhibidores de isoenzimas (sulfafenazol, tranilcipromina, y ketoconazol como inhibidores específicos de las isozimas 2C9, 2C19, y 3A4, respectivamente) que contenían cada inhibidor en concentraciones de 6000, 2000, 600, 200, 60, 20, 6 y 2 μ M por dilución seriada con DMSO:ACN (50:50 v/v). Las disoluciones de inhibidor mezcladas después se diluyeron 20 veces con DMSO:MeCN:agua desionizada (5:5:180 v/v/v) a concentraciones de 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 μ M. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de compuesto de ensayo o inhibidor en la mezcla de reacción final era 2% v/v.

Se diluyó suspensión microsomal de hígado humano mezclado (20 mg/ml) con tampón de fosfato para obtener una suspensión de 5 mg/ml. Se preparó una solución de NADPH en tampón de fosfato a una concentración de 5 mM. Se prepararon disoluciones madre separadas de cada sustrato en DMSO:MeCN (50:50 v/v), se mezclaron y se diluyeron en tampón de fosfato para obtener una sola disolución que contenía cada sustrato con cinco veces su concentración K_m determinada experimentalmente. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de sustrato en la mezcla de reacción final era 1% v/v.

La disolución de sustrato y suspensión microsomal se combinaron en una relación en volumen 1:1, se mezclaron y se distribuyeron en pocillos de reacción de una placa de PCR. Se añadieron a los pocillos compuesto de ensayo individual o disoluciones de inhibidor combinadas en cada concentración, y se mezclaron con ciclos de aspiración-dispensación repetidos. Para los controles activos, se añadió disolución de tampón de fosfato de blanco en lugar de la disolución del compuesto de ensayo. Las mezclas de reacción se dejaron equilibrar a 37°C durante aproximadamente dos minutos antes de añadir disolución de NADPH para iniciar la reacción, seguido de mezcla mediante pipeteo de la mezcla de reacción. Diez minutos después de la adición de NADPH, las mezclas de reacción se inactivaron con acetonitrilo frío. Las mezclas se mezclaron mediante agitación orbital durante aproximadamente un minuto y se centrifugaron a 2900 RCF durante diez minutos. Una parte del líquido sobrenadante se analizó por

HPLC de fase inversa con gradiente con detección por espectrometría de masas de triple cuadrupolo de ionización por electropulverización en el modo de ion positivo.

Los datos se ajustaron a curvas sigmoideas de respuesta a la dosis y se determinó la potencia inhibidora de cada compuesto de ensayo como su valor de CI_{50} .

5 Tabla 1. Resultados

Ejemplo	CYP17IC50*	CYP2C9*	CYP2C19*	CYP3A4*
1(*)	0,18	39	33	57
2(*)	0,96	33	5,5	23
3	0,22	12	19	23
4(*)	0,51			
Ketoconazol	0,40	40	19	0,15

*CYP valores de CI_{50} expresados en μM .

(*) (Comparativo)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es el 1-(6,7-bis(difluorometoxi)naftalen-2-il)-2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (3), o sal del mismo.
- 5 2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, para usar en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 3, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa, enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 3, en donde el trastorno o enfermedad es cáncer de próstata, cáncer de mama, cánceres dependientes de andrógenos, cánceres dependientes de estrógenos, hiperplasia suprarrenal, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de patrón masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma uterino, cáncer uterino, mastopatía, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, acné, hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperandrogenismo con anovulación crónica, hiperandrogenemia, adrenarquia precoz, exceso de andrógenos o suprarrenales, fibroides uterinos, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, infección fúngica sistémica, onicomycosis o enfermedad cardiovascular.