

PATENTE

N.º de expediente del apoderado 052736-502001WO

INHIBIDORES DE TRIAZOL GLICOLATO OXIDASA

REFERENCIAS A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de la Patente de EE. UU. N.º 62/694,918, presentada el 06 de julio de 2018 y la Solicitud Provisional de la Patente de EE. UU. N.º 62/827,573, presentada el 1 de abril de 2019, cuyas solicitudes se incorporan como referencia en su totalidad en el presente documento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La enfermedad de cálculos renales (KSD) tiene una prevalencia de aproximadamente el 10% en países desarrollados con tasas de recurrencia de por vida de hasta el 50% [Johri, *et al.* (2010) *Nefron Clin Pract.* 116: c159]. Los pacientes de la KSD tienen hematuria y cólicos renales, y el tratamiento médico es esencialmente sintomático. La administración de los fármacos para facilitar el pasaje de los cálculos es eficaz para los cálculos pequeños (<5 mm). Para los cálculos más grandes, se usan las ondas sonoras extracorpóreas o cirugía mínimamente invasiva para romper los cálculos en partes pequeñas que pueden pasar con mayor facilidad por las vías urinarias [Coe *et al.* (2005) *J. Clin. Invest.* 115: 2598].

[0003] Aproximadamente el 75% de los cálculos renales contienen, principalmente, oxalato de calcio y se encuentra una concentración elevada de oxalato urinario en hasta el 50% de los pacientes de KSD. Además, un aumento de la concentración de oxalato urinario aumenta el riesgo de formar cálculos renales [Moe (2006) *Lancet* 367: 333; Sakhaee (2009) *Kidney Int.* 75: 585; Kaufman *et al.* (2008) *J Am Soc Nefrol.* 19: 1197]. En los mamíferos, el calcio tiene funciones fisiológicas vitales en tantos procesos que se regulan estrictamente sus concentraciones. Sin embargo, el oxalato es un producto final metabólico sin función fisiológica conocida. El oxalato es un anión divalente que se debe eliminar con la orina y tiene a precipitarse como cristales insolubles de oxalato de calcio que dañan los tejidos.

[0004] Las hiperoxalurias primarias (f) son un grupo de enfermedades metabólicas raras, con herencia autosomal recesiva, que afecta las vías de glioxilato o hidroxiprolina. Todas ellas tienen en común la sobreproducción de

oxalato. Hasta el momento, se han identificado tres formas de hiperoxaluria primaria. Se denominan hiperoxaluria primaria tipos 1, 2 y 3. La hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH1) es causada por una mutación de la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa específica del hígado (AGT). La hiperoxaluria primaria tipo 2 (PH2) es causada por una mutación de glioxilato reductasa–hidroxipiruvato reductasa (GRHPR). La hiperoxaluria primaria tipo 3 (PH3) es causada por una mutación de 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa (HOGA1). PH1 eventualmente conduce a insuficiencia renal después de varios años. PH2 y PH3 tienen una trayectoria menos grave. Aproximadamente el 80% de los pacientes de PH padecen PH1, el PH de tipo más grave. Considerando su predominancia estadística, la mayoría de los estudios sobre PH se refieren, esencialmente, a PH1 [Salido *et al.* (2012) *Biochim Biophys Acta.* 1822: 1453].

[0005] Ya que las concentraciones de calcio están tan estrictamente reguladas en el organismo, cambiarlas en la orina es extremadamente difícil y también puede producir efectos no deseados en los procesos fisiológicos vitales. Los aumentos menores en oxalato urinario pueden producir un gran efecto en la formación de cristales de oxalato de calcio y las concentraciones elevadas de oxalato urinario son un factor importante de riesgo para la formación de oxalato de calcio cálculos renales [Pak, *et al.* (2004) *Kidney Int.* 66: 2032]. En consecuencia, una pequeña disminución en la concentración de oxalato podría disminuir la concentración de oxalato de calcio por debajo de la saturación, y, por lo tanto, prevenir la formación de oxalato de calcio en cálculos. Independientemente de las concentraciones de oxalato urinario en las personas con enfermedad de cálculos renales, hiperoxaluria primaria o hiperoxaluria secundaria, disminuir las concentraciones de UOx disminuirá la contribución de oxalato a la formación de oxalato de calcio y, por lo tanto, disminuirá la probabilidad de la formación de cálculos y/o aliviará la gravedad de las condiciones relacionadas con el depósito excesivo de oxalato de calcio [Marengo *et al.* (2008) *Nat Clin Pract Nephrol.* 4: 368].

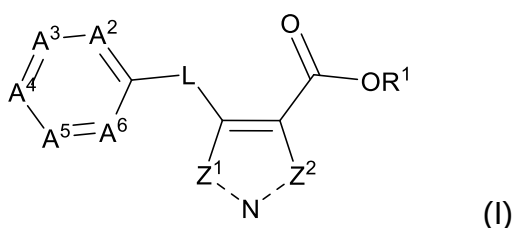
[0006] El desarrollo de un fármaco eficaz que reduzca las concentraciones de oxalato urinario puede ser una opción terapéutica valiosa en la profilaxis y el tratamiento de las condiciones relacionadas a oxalato de calcio. Los métodos frecuentes de tratamiento de la urolitiasis debido a oxalato de calcio incluyen extracción quirúrgica de cálculos, cambios en la dieta, aumento de la ingesta de

líquidos y restricción de la ingesta de oxalato, alcalización de la orina, inhibidores de diuréticos y cristalización tal como citrato, bicarbonato y magnesio [Moe, *supra*]. Sin embargo, ninguno de esos métodos terapéuticos aborda el origen de las condiciones. Ningún fármaco inhibe específicamente la formación biosintética endógena de oxalato está comercialmente disponible para la profilaxis y el tratamiento de oxalato de las condiciones relacionadas con el depósito de oxalato de calcio.

[0007] En humanos, el oxalato de la dieta contribuye solamente el 10% al 50% a la cantidad de oxalato urinario excretado [Holmes, *et al.* (2001) *Kidney Int.* 59: 270]. La mayoría de oxalato urinario se deriva del metabolismo endógeno, principalmente en el hígado. En humanos, el precursor más importante de oxalato es glioxilato. Por lo tanto, los métodos para reducir la producción de oxalato deben bloquear la conversión de glioxilato en oxalato o bloquear la producción de glioxilato de sus precursores. En humanos, el precursor más importante de glioxilato es glicolato en una reacción catalizada por la enzima hepática peroxisomal glicolato oxidasa (GO), también denominada oxidasa hidroxiláica 1. La inhibición farmacológica de la actividad de GO con moléculas pequeñas disminuirá la producción de oxalato endógeno y conducirá a una reducción de las concentraciones de oxalato de calcio en la orina, por lo tanto, proporciona un método específico para la profilaxis y el tratamiento del depósito de oxalato de calcio y condiciones relacionadas. Hay pruebas de que GO es una diana terapéutica segura en humanos. Un informe describe un hallazgo donde una variante de empalme defectuosa del GO humano en una persona provoca simplemente aciduria glicólica asintomática aislada sin efectos secundarios aparentes [Frishberg, *et al.* (2014) *J Med Genet.* 51: 526].

COMPENDIO

[0008] En el presente documento se proporcionan los compuestos según la fórmula I,



y sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde:

L se selecciona de O y S;

A² se selecciona de CR² y N;

A³ se selecciona de CR³ y N;

A⁴ se selecciona de CR⁴ y N;

A⁵ y A⁶ son independientemente seleccionados de CH y N;

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace doble, Z¹ es N, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace simple y Z² es NR⁵; o

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace simple, Z¹ es NR⁵, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace doble y Z² es N;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, -(alquileo C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquileo C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

R² se selecciona de H y halógeno;

R³ y R⁴ se seleccionan de manera independiente de H, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3- a 12-miembros y heteroarilo de 5- a 12-miembros;

R³ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{3a};

R⁴ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a}; y

cada R^{3a} y R^{4a} se selecciona de manera independiente de alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, halógeno, -OH, -CO₂H, -SO₃, -CN, -NO₂, -N₃, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquilo C₃₋₈, (arilo C₆₋₁₂)-M-, heterociclilo de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 5- a 12-miembros, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -NR^aC(O)R^b, -C(O)R^b y -OC(O)R^b;

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, acilo C₂₋₇, -(alquileo C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquileo C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

cada M se selecciona de manera independiente de un enlace covalente, NR^a, O, S, alquileo C₁₋₆ y heteroalquileo de 2 a 6miembros;

cada R^a se selecciona de manera independiente de H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^b se selecciona de manera independiente de alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

siempre y cuando, si L es O, A² es CR², A³ es CR³, A⁴ es CR⁴ y A⁵ y A⁶ son CH, entonces:

al menos uno de R², R³ y R⁴ es distinto de H,

R^2 es distinto de cloro o fluoro cuando R^3 y R^4 son H,

R^3 es distinto de cloro, fluoro, metil, metoxi, trifluorometil u -OH cuando R^2 y R^4 son H,

R^4 es distinto de metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, acetoxi, fluoro o hidroxil cuando R^2 y R^3 son H, y

R^4 es distinto de fluoro cuando R^2 es fluoro y R^3 es H;

siempre y cuando, si L es O, A^2 es CR^2 , A^3 es N, A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces al menos uno de R^2 y R^4 es distinto de H; y

siempre y cuando, si L es S, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces:

R^4 es distinto de metoxi, 4-bromofenilo o 4-fluorofenilo cuando R^2 y R^3 son H, y

R^3 es distinto de 4-bromofenil o 4-fluorofenil cuando R^2 y R^4 son H.

[0009] En el presente documento también se proporcionan las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de triazol según se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de la fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic o fórmula II) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0010] También se proporcionan los métodos para tratar hiperoxaluria primaria, tipo I (PH1). Los métodos comprenden la administración al sujeto que necesita de este de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de la fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic o fórmula II).

[0011] También se proporcionan los métodos para tratar cálculos renales. Los métodos comprenden la administración al sujeto que necesita de este de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de la fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic o fórmula II).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0012] La Figura 1 muestra la estructura de los inhibidores ejemplares de glicolato oxidasa que se proporcionan en el presente documento.

[0013] La Figura 2 muestra las reacciones catalíticas usadas para ensayar la actividad de glicolato oxidasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. General

[0014] La presente invención proporciona métodos terapéuticos eficaces para inhibir la formación biosintética de oxalato y para tratar PH1 y otras condiciones relacionadas con la deposición de oxalato de calcio. Se proporcionan los compuestos de triazol nuevos que son útiles como inhibidores de glicolato oxidasa, y también los métodos para crear y usar los compuestos de triazol.

II. Definiciones

[0015] Como se usa en el presente documento, el término “alquilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical recto o ramificado, saturado, alifático que tiene el número de átomos de carbono indicados. El alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye, a mero título enunciativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, etc. Alquilo también puede referirse a grupos alquilo con más de 20 átomos de carbono, tal como, a mero título enunciativo heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. Los grupos alquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los grupos “alquilo sustituidos” pueden ser sustituidos con uno o más de los grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquiloamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0016] Como se usa en el presente documento, el término “alquilenos” se refiere a un grupo alquilo, como se define arriba, que une al menos dos otros grupos (es decir, un radical de alquilo divalente). Las dos porciones unidas al grupo alquilenos pueden unirse al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono diferentes del grupo alquilenos.

[0017] Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a una porción que tiene la fórmula –O–, donde R es un grupo alquilo se define en el presente documento. Los ejemplos de alcoxi grupos incluyen, a mero título enunciativo, metoxi, etoxi y isopropiloxi.

[0018] Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un ensamblaje de anillo

saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico unido que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo o el número de átomos indicados. El cicloalquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁ y C₃₋₁₂. Los anillos de cicloalquilo monocíclico saturado incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Los anillos de cicloalquilo bicíclico y policíclico saturado incluyen, por ejemplo, norbornano, [2,2,2] biciclooctano, decahidronaftaleno y adamantano. Los grupos cicloalquilo también pueden estar parcialmente insaturados y tener uno o más dobles o triples enlaces en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que están parcialmente insaturados incluyen, a mero título enunciativo, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno (isómeros 1,3- y 1,4-), ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno, ciclooctadieno (isómeros 1,3-, 1,4- y 1,5-), norborneno y norbornadieno. Cuando el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico saturado C₃₋₈, los grupos ejemplares incluyen a mero título enunciativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cuando el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico saturado C₃₋₆, los grupos ejemplares incluyen a mero título enunciativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos “cicloalquilo sustituidos” pueden ser sustituidos con uno o más de los grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquiloamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi. El término “cicloalquilo más bajo” se refiere a un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete carbonos incluidos, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0019] Como se usa en el presente documento, el término “heteroalquilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo de cualquier longitud adecuada y que tiene de 1 a 3 heteroátomos tal como N, O y S. Por ejemplo, heteroalquilo puede incluir éteres, tioéteres y alquilo-aminas. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluidos, a mero título enunciativo, B, Al, Si y P. Los heteroátomos puede ser oxidados para formar porciones tales como, a mero título enunciativo, -S(O)- y -S(O)₂-. La porción de heteroátomo del heteroalquilo puede reemplazar a un hidrógeno del grupo alquilo para formar un grupo hidroxilo, tio o amino. De manera alternativa, la porción de

heteroátomo puede ser el átomo conector o insertarse entre dos átomos de carbono.

[0020] Como se usa en el presente documento, el término “heteroalquileno” se refiere a un grupo heteroalquileno, como se define arriba, que une al menos dos otros grupos (es decir, un radical de heteroalquileno divalente). Las dos porciones unidas al grupo heteroalquileno pueden unirse al mismo átomo o a átomos diferentes del grupo heteroalquileno.

[0021] Como se usa en el presente documento el término “heterociclilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos saturado que tiene de 3 a 12 miembros por anillo y de 1 a 4 heteroátomos de N, O y S. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluidos, a mero título enunciativo, B, Al, Si y P. Los heteroátomos puede ser oxidados para formar porciones tales como, a mero título enunciativo, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heterociclilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 8, 4 a 8, 5 a 8, 6 a 8, 3 a 9, 3 a 10, 3 a 11 o 3 a 12 miembros por anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heterociclilo, como 1, 2, 3 o 4; o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4 o 3 a 4. El grupo heterociclilo puede incluir grupos como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, quinuclidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (isómeros 1,2-, 1,3- y 1,4-), oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, oxano (tetrahidropirano), oxepano, tiirano, tietano, tiolano (tetrahidrotiofeno), tiano (tetrahidrotiopirano), oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, dioxolano, ditiolano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o ditiano. Los grupos heterociclilo también se pueden fusionar a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos para formar miembros entre los que se incluye, a mero título enunciativo, la iodolina. Los grupos heterocíclicos se pueden saturar (p. ej., azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolina, oxetanilo, tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo) o insaturado (p. ej., 2,3-dihydrofuranilo, 2,5-dihydrofuranilo, 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo o 1,4-dihidropiridinilo). Los grupos heterociclilo puede ser no sustituidos o sustituidos. Los grupos “heterociclilo sustituidos” pueden ser sustituidos con uno o más de los grupos seleccionados de halo, hidroxi, amino, oxo (=O), alquiloamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0022] Los grupos heterociclilo pueden estar unidos en cualquier posición del anillo. Por ejemplo, la aziridina puede ser 1- o 2- aziridina, la azetidina puede ser

1- o 2- azetidina, la pirrolidina puede ser 1-, 2- o 3- pirrolidina, la piperidina puede ser 1-, 2-, 3- o 4- piperidina, la pirazolidina puede ser 1-, 2-, 3- o 4- pirazolidina, la imidazolidina puede ser 1-, 2-, 3- o 4- imidazolidina, la piperazina puede ser 1-, 2-, 3- o 4- piperazina, el tetrahydrofurano puede ser 1- o 2- tetrahydrofurano, la oxazolidina puede ser 2-, 3-, 4- o 5- oxazolidina, la isoxazolidina puede ser 2-, 3-, 4- o 5- isoxazolidina, la tiazolidina puede ser 2-, 3-, 4- o 5- tiazolidina, la isotiazolidina puede ser 2-, 3-, 4- o 5- isotiazolidina y el morfolino puede ser 2-, 3- o 4- morfolino.

[0023] Cuando el heterociclilo incluye 3 a 8 miembros del anillo y 1 a 3 heteroátomos, los miembros representativos incluyen a mero título enunciativo, pirrolidina, piperidina, tetrahydrofurano, oxano, tetrahydrotiofeno, tiano, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxzoalidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolino, tiomorfolino, dioxano y ditiano. El heterociclilo también puede formar un anillo con 5 a 6 miembros por anillo y 1 a 2 heteroátomos, con miembros representativos, que incluyen, a mero título enunciativo, pirrolidina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina y morfolino.

[0024] Como se usa en el presente documento, el término “arilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos aromático que tiene cualquier número adecuado de átomos en el anillo y cualquier número adecuado de anillos. Los grupos arilo pueden incluir cualquier número adecuado de anillos de átomos, tales como 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 anillos de átomos y como de 6 a 10, 6 a 12 o 6 a 14 miembros por anillo. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos, fusionados para formar grupos bicíclicos (p. ej., benzociclohexil) o tricíclicos o unidos por un enlace para formar un grupo biarilo. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Otros grupos arilo incluyen benzilo, que tiene un grupo de enlace de metileno. Algunos grupos arilo tienen de 6 a 12 miembros por anillo, como el fenilo, el naftilo o en bifenilo. Algunos grupos arilo tienen de 6 a 10 miembros por anillo, como el fenilo o el naftilo. Algunos grupos arilo tienen 6 miembros por anillo, como el fenilo. Los grupos arilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los grupos “arilo sustituidos” pueden ser sustituidos con uno o más de los grupos seleccionados de halo, hidroxi, amino, alquiloamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0025] Como se usa en el presente documento, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo que está unido a un compuesto a través de un grupo alquileo según se describe en el presente documento. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, a mero título enunciativo, bencilo y fenotilo.

[0026] Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un ensamblaje de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado o tricíclico que contiene de 5 a 16 átomos en el anillo, donde de 1 a 5 de átomos de anillo son un heteroátomo tal como N, O o S. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluidos, a mero título enunciativo, B, Al, Si y P. Los heteroátomos puede ser oxidados para formar porciones tales como, a mero título enunciativo, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tal como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 8, 4 a 8, 5 a 8, 6 a 8, 3 a 9, 3 a 10, 3 a 11 o 3 a 12 miembros por anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heteroarilo, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 3 a 4 o 3 a 5. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 8 miembros por anillo y de 1 a 4 heteroátomos o de 5 a 8 miembros por anillo y de 1 a 3 heteroátomos o de 5 a 6 miembros por anillo y de 1 a 4 heteroátomos o de 5 a 6 miembros por anillo y de 1 a 3 heteroátomos. El grupo heteroarilo puede incluir grupos tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol y isoxazol. Los grupos heteroarilo también pueden fusionarse con sistemas de anillo aromático, tal como un anillo de fenilo, para formar miembros incluidos, a mero título enunciativo, benzopirrols tal como indol y isoindol, benzopiridinas tal como quinolina y isoquinolina, benzopirazina (quinoxalina), benzopirimidina (quinazolina), benzopiridazinas tal como ftalazina y cinnolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen anillos heteroarilo unidos por un enlace, tal como bipiridina. Los grupos heteroarilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los grupos “heteroarilo sustituidos” pueden ser sustituidos con uno o más de los grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquiloamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0027] Los grupos heteroarilo pueden estar unidos en cualquier posición del anillo. Por ejemplo, pirrol incluye 1-, 2- y 3-pirrol, piridina incluye 2-, 3- y 4-piridina, imidazol incluye 1-, 2-, 4- y 5-imidazol, pirazol incluye 1-, 3-, 4- y 5-pirazol, triazol incluye 1-, 4- y 5-triazol, tetrazol incluye 1- y 5-tetrazol, pirimidina incluye 2-, 4-, 5- y 6- pirimidina, piridazina incluye 3- y 4-piridazina, 1,2,3-triazina incluye 4- y 5-triazina, 1,2,4-triazina incluye 3-, 5- y 6-triazina, 1,3,5-triazina incluye 2-triazina, tiofeno incluye 2- y 3-tiofeno, furano incluye 2- y 3-furano, tiazol incluye 2-, 4- y 5-tiazol, isotiazol incluye 3-, 4- y 5-isotiazol, oxazol incluye 2-, 4- y 5-oxazol, isoxazol incluye 3-, 4- y 5-isoxazol, indol incluye 1-, 2- y 3-indol, isoindol incluye 1- y 2-isoindol, quinolina incluye 2-, 3- y 4-quinolina, isoquinolina incluye 1-, 3- y 4-isoquinolina, quinazolina incluye 2- y 4-quinazolina, cinnolina incluye 3- y 4-cinnolina, benzotiofeno incluye 2- y 3-benzotiofeno y benzofurano incluye 2- y 3-benzofurano.

[0028] Algunos grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 10 miembros por anillo y de 1 a 3 átomos en el anillo incluidos N, O o S, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinnolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 8 miembros por anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol y isoxazol. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 9 a 12 miembros por anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tal como indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinnolina, benzotiofeno, benzofurano y biperidina. Aun otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 6 miembros por anillo y de 1 a 2 átomos en el anillo incluidos N, O o S, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol y isoxazol.

[0029] Algunos de los grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros por anillo y solamente heteroátomos de nitrógeno, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina,

ftalazina y cinnolina. Otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros por anillo y solamente heteroátomos de oxígeno, tales como furano y benzofurano. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros por anillo y solamente heteroátomos de azufre, tal como tiofeno y benzotiofeno. Aun otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros por anillo y al menos dos heteroátomos, tal como imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinnolina.

[0030] Como se usa en el presente documento, los términos “halo” y “halógeno”, en sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a un átomo de flúor, cloro, bromuro o yodo.

[0031] Como se usa en el presente documento, el término “ciano”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de carbono triple enlazado a un átomo de nitrógeno (es decir, la porción $\text{—C}\equiv\text{N}$).

[0032] Como se usa en el presente documento, el término “carbonil”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a —C(O)— , es decir, un átomo de carbono doble enlazado a oxígeno y enlazado a otros dos grupos en la porción que tiene el carbonilo.

[0033] Como se usa en el presente documento, el término “amino”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a una porción —NR_3 , donde cada grupo R es H o alquilo. Una porción de amino puede ionizarse para formar el catión de amonio correspondiente.

[0034] Como se usa en el presente documento, el término “hidroxi”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a la porción —OH .

[0035] Como se usa en el presente documento, el término “carboxi”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a la porción —C(O)OH . Una porción de carboxi puede ionizarse para formar el anión de carboxilato correspondiente.

[0036] Como se usa en el presente documento, el término “amido”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a una porción —NRC(O)R o —C(O)NR_2 , donde cada grupo R es H o alquilo.

[0037] Como se usa en el presente documento, el término “nitro”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a la porción —NO_2 .

[0038] Como se usa en el presente documento, el término “oxo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de oxígeno que está doble enlazado a un compuesto (es decir, O=).

[0039] Como se usa en el presente documento, el término “sal” se refiere a sales de ácido o base de los compuestos de la invención. Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), las sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico, ácido fumárico y similares), las sales de amonio cuaternario (metil yoduro, etil yoduro y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas.

[0040] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la presente invención son sales formadas con bases, a saber, sales catiónicas tales como sales de metal alcalinotérreo y alcalinas, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y también sales de amonio, tales como sales de amonio, trimetil-amonio, dietilamonio y tris-(hidroximetil)-metil-amonio.

[0041] De manera similar, las sales de adición ácidas, tal como de minerales ácidos, ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos, p. ej., ácido clorhidrídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, también es posible que se les proporcione un grupo básico, tal como piridil, constituye parte de la estructura.

[0042] Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse, preferiblemente, mediante el contacto de la sal con una base o un ácido y el aislamiento del compuesto original en una forma convencional. La forma parental del compuesto difiere de las varias formas de la sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto a los efectos de la presente invención.

[0043] Como se usa en el presente documento, el término “excipiente” se refiere a una sustancia que ayuda en la administración de un agente activo por un sujeto. Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende que el excipiente es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de este. Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen, a mero título enunciativo, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, coberturas, endulzantes, sabores y colores.

[0044] Como se usa en el presente documento, los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o el alivio de una lesión, patología, afección o síntoma (p. ej., dolor), incluidos cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como la reducción; remisión; disminución de los síntomas o aparición de síntomas, lesión, patología o afección más tolerable para el paciente; reducción en la tasa de progresión de síntomas; disminución de la frecuencia o duración del síntoma o la afección. En algunas situaciones, el tratamiento puede incluir la prevención de la aparición de la lesión, patología, afección o síntoma. El tratamiento o el alivio de los síntomas se pueden basar en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; incluidos, p. ej., el resultado de un examen físico.

[0045] Como se usa en el presente documento, los términos “hiperoxaluria primaria, tipo I” y “PH1” son intercambiables y se refieren a una afección causada por la deficiencia de alanina:glioxilato aminotransferasa (AGT), una enzima hepática. Esta deficiencia causa una insuficiencia en el metabolismo de glioxilato en el hígado y, en última instancia, aumenta la síntesis de oxalato, lo que contribuye a la formación de oxalato de calcio cálculos renales.

[0046] Como se usa en el presente documento, el término “cálculo renal” se refiere a una pequeña partícula sólida que ocurre en los riñones, la pelvis renal, el uréter, la vejiga urinaria y/o la uretra. Con frecuencia, cálculos renales contienen o consisten en partículas de sal de calcio incluidos, a mero título enunciativo, partículas de oxalato de calcio y partículas de fosfato de calcio (p. ej., partículas de apatito o partículas de brushita). Los cálculos renales también pueden contener o consistir en ácido úrico, estruvita (es decir, partículas de $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) y cistina (es decir, partículas que contienen el dímero oxidado de disulfuro de cisteína). Los cálculos renales en general varían en tamaño de menos de un milímetro en su dimensión más grande a 5 o más centímetros en su dimensión más grande. Los cálculos renales a menudo se forman en el riñón o la pelvis renal y, cuando son lo suficientemente pequeños (p. ej., menos de 5 mm), pueden pasar el uréter, la vejiga y la uretra para que el cuerpo los elimine a través de la orina. Los cálculos renales a menudo provocan dolor intenso en la parte lateral y la espalda, debajo de las costillas, y dolor intenso en el abdomen bajo y la ingle. Otros síntomas de cálculos renales incluyen, a mero título enunciativo, dolor al orinar, orina de color anormal (p. ej.,

rosa, roja o marrón), orina turbia, orina con olor asqueroso, náuseas y vómitos, una necesidad constante de orinar, bajo volumen de orina, fiebre y escalofríos. La presencia de cálculos renales en el sistema urinario puede confirmarse usando técnicas de diagnóstico por imágenes tales como radiografías abdominales, exploración por CT y ecografía.

[0047] Los términos “glicolato oxidasa” y “GO” se usan de forma intercambiable para referirse a la enzima hepática peroxisomal glicolato oxidasa 1 (GO1), también conocida como oxidasa hidroxiláica 1 (HAO1). La enzima humana se cataloga con NCBI N.º de acceso NP_060015.1 y UniProtKB N.º de referencia Q9UJM8. La enzima de ratones se cataloga con GenBank N.º de acceso EDL28373.1 y UniProtKB N.º de referencia Q9WU19. La enzima cataliza la conversión de ácido glicólico a ácido glioxílico, un precursor de ácido oxálico.

[0048] Como se usa en el presente documento, el término “administración” se refiere a la administración oral, tópica, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal, subcutánea o intratecal a un sujeto, y también la administración como un supositorio o el implante de un dispositivo de liberación lenta, p. ej., una bomba miniosmótica, en el sujeto.

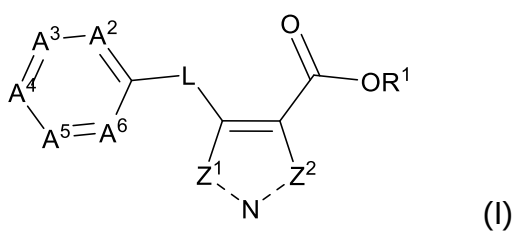
[0049] Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a una persona u otro animal a quien se administra un compuesto o composición según se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano que tiene una mutación en el gen AGXT que codifica alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT).

[0050] Como se usa en el presente documento, los términos “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una dosis de un compuesto tal como un inhibidor de la oxidación de glicolato que produce efectos terapéuticos para los cuales se administra. Las dosis exactas dependerán del propósito del tratamiento, y serán comprobables por personal capacitado en el arte del uso de técnicas conocidas (consulte, p. ej., Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition, 2006, Brunton, Ed., McGraw-Hill; and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, 2005, Hendrickson, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0051] Como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” indica un intervalo cercano de un valor numérico cuando se usa para modificar ese valor específico. Si “X” fuera el valor, por ejemplo, “aproximadamente X” indicaría un valor de 0,9X a 1,1X, p. ej., un valor de 0,95X a 1,05X o un valor de 0,98X a 1,02X o un valor de 0,99X a 1,01X. Cualquier referencia a “aproximadamente X” indica específicamente al menos los valores X, 0,9X, 0,91X, 0,92X, 0,93X, 0,94X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X, 1,05X, 1,06X, 1,07X, 1,08X, 1,09X y 1,1X y valores dentro de este intervalo.

III. Inhibidores de glicolato oxidasa

[0052] En el presente documento se proporcionan los compuestos según la fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde:

L se selecciona de O y S;

A² se selecciona de CR² y N;

A³ se selecciona de CR³ y N;

A⁴ se selecciona de CR⁴ y N;

A⁵ y A⁶ son independientemente seleccionados de CH y N;

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace doble, Z¹ es N, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace simple y Z² es NR⁵; o

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace simple, Z¹ es NR⁵, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace doble y Z² es N;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

R² se selecciona de H y halógeno;

R^3 y R^4 se seleccionan de manera independiente de H, halógeno, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3- a 12-miembros y heteroarilo de 5- a 12-miembros;

R^3 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{3a} ;

R^4 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} ; y

cada R^{3a} y R^{4a} se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , halógeno, -OH, -CO₂H, -SO₃, -CN, -NO₂, -N₃, alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , (arilo C_{6-12})-M-, heterociclilo de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 5- a 12-miembros, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -NR^aC(O)R^b, -C(O)R^b y -OC(O)R^b;

R^5 se selecciona de H, no sustituido alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, acilo C_{2-7} , -(alquilenio C_{1-6})-OC(O)-(alquilo C_{1-6}) y -(alquilenio C_{1-6})-OC(O)-(alcoxi C_{1-6}); cada M se selecciona de manera independiente de un enlace covalente, NR^a, O, S, alquilenio C_{1-6} y heteroalquilenio de 2 a 6miembros;

cada R^a se selecciona de manera independiente de H y alquilo C_{1-6} ; y

cada R^b se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

siempre y cuando, si L es O, A² es CR², A³ es CR³, A⁴ es CR⁴ y A⁵ y A⁶ son CH, entonces:

al menos uno de R², R³ y R⁴ es distinto de H,

R² es distinto de cloro o fluoro cuando R³ y R⁴ son H,

R³ es distinto de cloro, fluoro, metil, metoxi, trifluorometil u -OH cuando R² y R⁴ son H,

R⁴ es distinto de metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, acetoxi, fluoro o hidroxil cuando R² y R³ son H, y

R⁴ es distinto de fluoro cuando R² es fluoro y R³ es H;

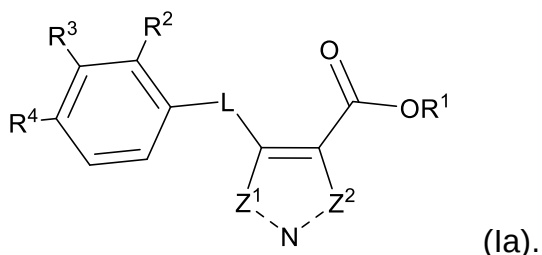
siempre y cuando, si L es O, A² es CR², A³ es N, A⁴ es CR⁴ y A⁵ y A⁶ son CH, entonces al menos uno de R² y R⁴ es distinto de H; y

siempre y cuando, si L es S, A² es CR², A³ es CR³, A⁴ es CR⁴ y A⁵ y A⁶ son CH, entonces:

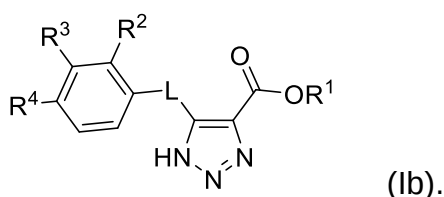
R⁴ es distinto de metoxi, 4-bromofenilo o 4-fluorofenilo cuando R² y R³ son H, y

R³ es distinto de 4-bromofenil o 4-fluorofenil cuando R² y R⁴ son H.

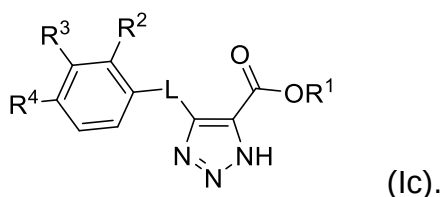
[0053] En algunas realizaciones, se proporcionan los compuestos que tienen una estructura según la fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables de estos:



[0054] En algunas realizaciones, se proporcionan los compuestos que tienen una estructura según la fórmula Ib y sales farmacéuticamente aceptables de estos:



[0055] En algunas realizaciones, se proporcionan los compuestos que tienen una estructura según la fórmula Ic y sales farmacéuticamente aceptables de estos:



[0056] Un experto en la técnica apreciará que los compuestos según la fórmula Ia puedan existir en formas tautómeras según la fórmula Ib y fórmula Ic. Como se usa en el presente documento, el término “tautómero” se refiere a los compuestos producidos por el fenómeno donde un protón de un átomo de una molécula cambia a otro átomo. Consulte March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 4th Ed., John Wiley & Sons, pp. 69-74 (1992). Para los fines de la presente divulgación, la representación de cualquier triazol particular tiene como fin comprender las formas tautómeras de triazol, generalizado por el agrupamiento $Z^1\text{--}N\text{--}Z^2$ en la fórmula I.

[0057] En algunas realizaciones, L es O en los compuestos según la fórmula Ib y fórmula Ia. En algunas realizaciones, L es S en los compuestos según la fórmula Ic y fórmula Ia.

[0058] En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de H y halógeno.

[0059] En algunas realizaciones, R^2 es halógeno y R^3 es H. En algunas de dichas realizaciones, R^4 es H.

[0060] En algunas realizaciones, R^2 es H y R^3 es halógeno. En algunas de dichas realizaciones, R^4 es H.

[0061] En algunas realizaciones, R^2 es H y R^3 y R^4 son halógeno.

[0062] En algunas realizaciones, R^4 es sustituido con uno o más de R^{4a} seleccionado de alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , halógeno, -OH, -CO₂H, -SO₃, -CN, -NO₂, -N₃, alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-12} , arilalquilo C_{7-18} , heterociclilo de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 5- a 12-miembros, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -NR^aC(O)R^b, -C(O)R^b y -OC(O)R^b; En algunas realizaciones dos grupos R^{4a} en el mismo átomo de carbono de R^4 se juntan para formar un grupo cicloalquilo (es decir, un grupo espirocicloalquilo tal como espirociclopropilo) o un grupo halocicloalquilo (es decir, un grupo espirohalocicloalquilo tal como 1,1-difluoroespirocicloprop-2-il).

[0063] En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son H en los compuestos de la fórmula Ia. En algunas de dichas realizaciones, R^4 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo de 3- a 12-miembros y heteroarilo de 5- a 12-miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} . En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es cloro, bromo o yodo. En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es heterociclilo de 3- a 12-miembros, que puede ser no sustituido o sustituido con R^{4a} . Por ejemplo, R^4 puede ser aziridinil no sustituido o sustituido, azetidinil no sustituido o sustituido, pirrolidinil no sustituido o sustituido, piperidinil no sustituido o sustituido, azepanil no sustituido o sustituido, imidazolidinil no sustituido o sustituido, piperazinil no sustituido o sustituido, tetrahidrofuranil no sustituido o sustituido, tetrahidropiranil no sustituido o sustituido, oxazolidinil no sustituido o sustituido, isoxazolidinil, tiazolidinil no sustituido o sustituido o morfolina no sustituida o sustituida. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de morfolino (es decir, morfolin-4-il), morfonlin-2-il, morfolin-3-il, piperazin-1-il, piperazina-2-il y piperazina-3-il. Los grupos heterociclilo pueden ser sustituidos con uno o más de grupos R^{4a} . Un

átomo de nitrógeno en un grupo piperazinilo puede ser sustituido con acetilo, como en el caso de 4-acetilpiperazin-1-il, por ejemplo.

[0064] En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es heteroarilo de 5- a 12-miembros, que es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} . R^4 puede ser, por ejemplo pirrolilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, imidazolilo no sustituido o sustituido, pirazolil no sustituido o sustituido, triazolil no sustituido o sustituido, tetrazolilo no sustituido o sustituido, pirazinilo no sustituido o sustituido, triazinilo no sustituido o sustituido, indolilo no sustituido o sustituido, isoindolilo no sustituido o sustituido, quinolinilo no sustituido o sustituido, tiofenilo no sustituido o sustituido, furanilo no sustituido o sustituido, tiazolilo no sustituido o sustituido, oxazolilo no sustituido o sustituido, pirimidinil no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de pirazolil, piridinilo, tiofenilo, furanilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo y imidazopiridinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} . En algunas de dichas realizaciones, R^{4a} se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-12} y cicloalquilo C_{3-8} . R^{4a} puede ser, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutil, o *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, pentilo ramificado, *n*-hexilo, hexilo ramificado, *n*-heptilo, heptilo ramificado, *n*-octilo o octilo ciclopropilo ramificado, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo.

[0065] En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia se selecciona de fenil y bifenil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} . En algunas de dichas realizaciones, R^{4a} se selecciona alquilo de C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , halógeno, -CN, heteroarilo de 5- a 12-miembros y $-C(O)N(R^a)_2$.

[0066] En algunas realizaciones, R^4 es fenilo no sustituido en los compuestos de la fórmula Ia. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con -CN o halógeno. R^{4a} En dichas instancias puede ser, por ejemplo, -CN, bromo o cloro. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} . R^{4a} en dichas instancias puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, pentilo ramificado, *n*-hexilo, hexilo ramificado, *n*-heptilo, heptilo ramificado, *n*-octilo, octilo ramificado, *n*-nonilo, nonilo ramificado, *n*-decilo, decilo ramificado, *n*-undecilo, undecilo ramificado, *n*-dodecilo o dodecilo ramificado. R^{4a} puede ser

clorometil, diclorometil, triclorometilo, fluorometilo, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-tricloroetil, 2,2,2-trifluoroetil, pentafluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexacloropropil, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil o similares. R^{4a} puede ser clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentacloroetoxi, pentafluoroetoxi, 1,1,1,3,3,3-hexacloropropoxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropoxi o similares. El grupo R^{4a} se puede enlazar con la posición 2, la posición 3 o la posición 4 del grupo fenilo R^4 .

[0067] En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con $-C(O)N(R^a)_2$. R^{4a} en dichas instancias puede ser, por ejemplo, carbamoil (es decir, $-C(O)NH_2$) enlazado a la posición 2, posición 3 o posición 4 del grupo fenilo R^4 . En algunas realizaciones, R^4 es fenil sustituido con heteroarilo de 5- a 12-miembros. R^{4a} en dichas instancias puede ser, por ejemplo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, cada uno de los cuales puede enlazarse a la posición 2, posición 3 o posición 4 del grupo fenilo R^4 . En algunas realizaciones, R^{4a} es 4-(piridinilo), p. ej., 4-(piridin-4-il).

[0068] En algunas realizaciones, R^4 es bifenilo sustituido con alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} . R^4 puede ser, por ejemplo, [1,1'-bifenil]-4-il sustituido con R^{4a} en la posición 2', la posición 3' o la posición 4'. R^{4a} en dichas instancias puede ser, por ejemplo, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentacloroetoxi, pentafluoroetoxi, 1,1,1,3,3,3-hexacloropropoxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropoxi o similares.

[0069] Los compuestos de la fórmula I o fórmula Ia donde L es O puede incluir cualquiera de las combinaciones de R^4/R^{4a} presentadas arriba. De manera similar, los compuestos de la fórmula I o fórmula Ia donde L es S puede incluir cualquiera de las combinaciones de R^4/R^{4a} presentadas arriba. En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es halógeno y L es O. En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es halógeno y L es S. En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es heterociclilo de 3- a 12-miembros y L es O. En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es heterociclilo de 3- a 12-miembros y L es S. En algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es heteroarilo de 5- a 12-miembros y L es O. En

algunas realizaciones, R^4 en los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia es heteroarilo de 5- a 12-miembros y L es S.

[0070] En algunas realizaciones, R^4 es fenilo no sustituido y L es O en los compuestos de la fórmula Ia. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo no sustituido y L es S en los compuestos de la fórmula Ia. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con -CN o halógeno y L es O. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con -CN o halógeno y L es S. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} y L es O. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} y L es S. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con $-C(O)N(R^a)_2$ y L es O. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con $-C(O)N(R^a)_2$ y L es S. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con heteroarilo de 5- a 12-miembros y L es O. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo sustituido con heteroarilo de 5- a 12-miembros y L es S. En algunas realizaciones, R^4 es bifenilo sustituido con alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} y L es O. En algunas realizaciones, R^4 es bifenilo sustituido con alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} y L es S.

[0071] El anillo que contiene A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 en los compuestos de la fórmula I puede ser uno cualquiera de varios de heterociclos que contienen nitrógeno incluidos, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinil, pirazinilo, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-triazinil y 1,3,5-triazinil. En algunas realizaciones, A^3 es N. En algunas de dichas realizaciones, A^2 es CR^2 , A^4 es CR^4 , A^5 es CH y A^6 es CH, es decir, el anillo que contiene A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 es un grupo piridin-3-il. En algunas realizaciones, R^2 es H. En algunas realizaciones, el anillo que contiene A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 es un grupo piridin-3-il 4-sustituido, es decir, A^3 es N; A^2 , A^5 y A^6 son CH; y A^4 es CR^4 . En algunas de dichas realizaciones, R^4 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-12} no sustituido o sustituido, arilo C_{6-12} no sustituido o sustituido y cicloalquilo C_{3-8} no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es fluoro, cloro, bromo, fenilo no sustituido y fenilo R^{4a} sustituido. R^{4a} puede ser, por ejemplo, alquilo, C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} o haloalcoxi C_{1-12} . En algunas realizaciones, R^4 es fenilo y R^{4a} es clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi. El grupo R^{4a} se puede enlazar con la posición 2, la posición 3 o la posición 4 del

grupo fenilo R⁴. En algunas realizaciones, el anillo que contiene A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ en los compuestos de la fórmula I es un heterociclo que contiene nitrógeno (p. ej., una porción opcionalmente sustituida de piridinil-3-il) como se describe arriba, donde L es O. En algunas realizaciones, el anillo que contiene A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ en los compuestos de la fórmula I es un heterociclo que contiene nitrógeno como se describe arriba, donde L es S.

[0072] Los compuestos de la fórmula I y fórmula Ia incluyen ácidos, donde R¹ es H, así como ésteres. En algunas realizaciones, el éster es un compuesto donde R¹ es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido. R¹ puede ser, por ejemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil, *tert*-butil, *n*-pentil, pentil ramificado, *n*-hexilo, hexilo ramificado, bencil, fenetilo o similares. En algunas realizaciones, R¹ es metilo no sustituido o metilo sustituido con una porción heterocíclica tal como un grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il. En algunas realizaciones, el éster es un éster de (aciloxi)alquilo donde R¹ es -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, el éster es un éster de [(alcoxycarbonil)oxi]alquilo donde R¹ es -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆) (p. ej., ((isopropoxycarbonil)oxi)metil). Los ácidos y ésteres según la fórmula I pueden tener cualquier combinación de A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, L, R¹, R², R³ y R⁴ como se presenta arriba. En algunas realizaciones, un éster, donde R¹ es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) o -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆), puede funcionar como un profármaco. En dichas instancias, un compuesto activo en el que R¹ es H se genera en la hidrólisis de éster después de la administración a un sujeto. R¹ y R⁵ puede incluir porciones adicionales de profármacos en los compuestos de la presente divulgación incluidos, a mero título enunciativo, porciones de carbonato escindible, carbamato, anhídrido y disulfuro.

[0073] Los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden sustituir adicionalmente. En general, la expresión “sustituido”, ya sea precedida por la expresión “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados con un sustituyente apropiado. A menos que se indique otra cosa, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente apropiado en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición e cualquier estructura dada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el

sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes en general son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que son están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

[0074] Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^a$; $-(CH_2)_{0-4}OR^a$; $-O(CH_2)_{0-4}R^a$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^a$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^a)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^a$; $-(CH_2)_{0-4}$ fenil, cuyo fenil puede ser sustituido con R^a ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ fenil, cuyo fenil puede ser sustituido con R^a ; $-CH=CH$ -fenil, cuyo fenil puede ser sustituido con R^a ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ piridil, cuyo piridil puede ser sustituido con R^a ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^a)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^a)C(O)R^a$; $-N(R^a)C(S)R^a$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^a)C(O)NR^a_2$; $-N(R^a)C(S)NR^a_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^a)C(O)OR^a$; $-N(R^a)N(R^a)C(O)R^a$; $-N(R^a)N(R^a)C(O)NR^a_2$; $-N(R^a)N(R^a)C(O)OR^a$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^a$; $-C(S)R^a$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^a$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^a$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^a_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^a$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-SC(S)SR^a$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^a$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^a_2$; $-C(S)NR^a_2$; $-C(S)SR^a$; $-SC(S)SR^a$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^a_2$; $-C(O)N(OR^a)R^a$; $-C(O)C(O)R^a$; $-C(O)CH_2C(O)R^a$; $-C(NOR^a)R^a$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^a$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^a$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^a$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^a$; $-S(O)_2NR^a_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^a$; $-N(R^a)S(O)_2NR^a_2$; $-N(R^a)S(O)_2R^a$; $-N(OR^a)R^a$; $-C(NH)NR^a_2$; $-P(O)_2R^a$; $-P(O)R^a_2$; $-OP(O)R^a_2$; $-OP(O)(OR^a)_2$; SiR^a_3 ; $-(alquileo C_{1-4} \text{ recto o ramificado})O-N(R^a)_2$; o $-(alquileo C_{1-4} \text{ recto o ramificado})C(O)O-N(R^a)_2$. cada R^a es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; $-CH_2$ -(heteroarilo de 5- a 6-miembros); cicloalquilo C_{3-8} ; arilo C_{6-10} ; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros; y cada R^a se puede sustituir, adicionalmente, como se describe a continuación.

[0075] Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre R^{α} son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^{\beta}$; $-(CH_2)_{0-2}OH$; $-(CH_2)_{0-2}OR^{\beta}$; $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\beta})_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\beta}$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\beta}$; $-(CH_2)_{0-2}SR^{\beta}$; $-(CH_2)_{0-2}SH$; $-(CH_2)_{0-2}NH_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\beta}$; $-(CH_2)_{0-2}NR^{\beta}_2$; $-NO_2$; SiR^{β}_3 ; $-OSiR^{\beta}_3$; $-C(O)SR^{\beta}$; $-(alquileo\ C_{1-4}\ recto\ o\ ramificado)C(O)OR^{\beta}$; o $-SSR^{\beta}$; donde cada R^{β} se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-4} ; $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo C_{6-10} ; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros. Los sustituyentes divalentes apropiados en un átomo de carbono saturado de R^{α} incluyen $=O$ y $=S$.

[0076] Los sustituyentes divalentes apropiados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: $=O$; $=S$; $=NNR^Y_2$; $=NNHC(O)R^Y$; $=NNHC(O)OR^Y$; $=NNHS(O)_2R^Y$; $=NR^Y$; $=NOR^Y$; $-O(C(R^Y_2))_{2-3}O-$; o $-S(C(R^Y_2))_{2-3}S-$; donde cada ocurrencia independiente de R^Y se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} , que se puede sustituir como se define a continuación; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo C_{6-10} ; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros. Los sustituyentes divalentes apropiados que se unen con carbonos sustituibles vecinos de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: $-O(CR^{\beta}_2)_{2-3}O-$; donde cada ocurrencia independiente de R^{β} se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} que se puede sustituir como se define a continuación; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo C_{6-10} ; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros.

[0077] Los sustituyentes adecuados del grupo alquilo de R^Y incluyen halógeno; $-R^{\delta}$; $-OH$; $-OR^{\delta}$; $-CN$; $-C(O)OH$; $-C(O)OR^{\delta}$; $-NH_2$; $-NHR^{\delta}$; $-NR^{\delta}_2$; o $-NO_2$; donde cada R^{δ} es independientemente C_{1-4} alquilo; $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros.

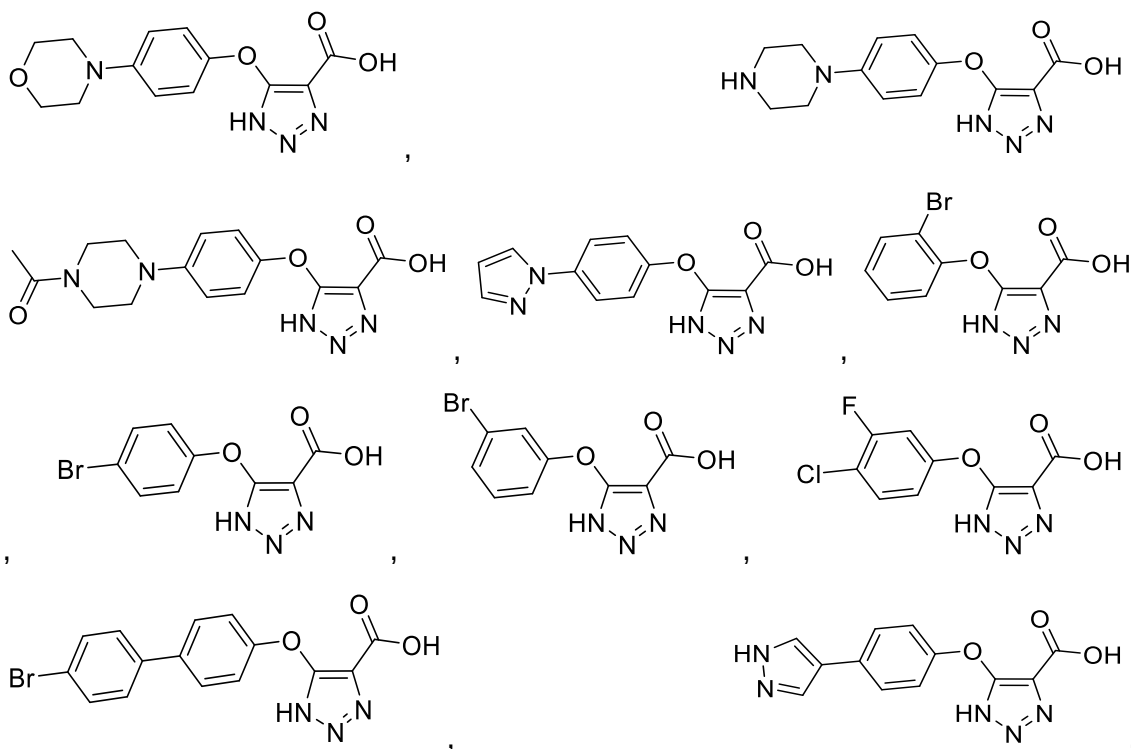
[0078] Los sustituyentes adecuados de un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen $-R^{\epsilon}$; $-NR^{\epsilon}_2$; $-C(O)R^{\epsilon}$; $-C(O)OR^{\epsilon}$; $-C(O)C(O)R^{\epsilon}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\epsilon}$; $-S(O)_2R^{\epsilon}$; $-S(O)_2NR^{\epsilon}_2$; $-C(S)NR^{\epsilon}_2$; $-C(NH)NR^{\epsilon}_2$; o $-N(R^{\epsilon})S(O)_2R^{\epsilon}$; donde cada R^{ϵ} es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-6} que se puede sustituir como se

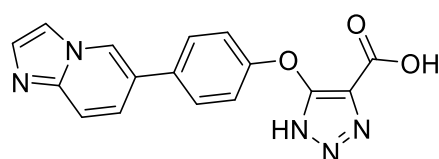
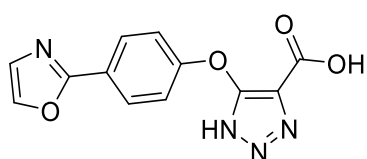
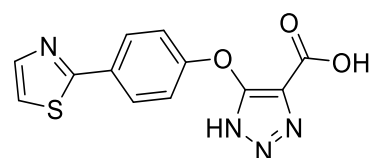
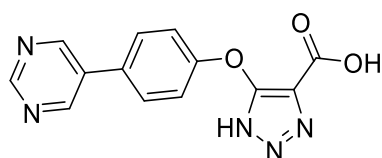
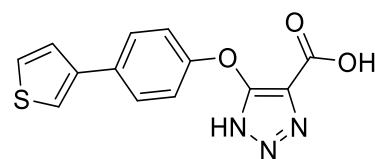
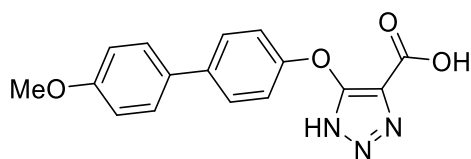
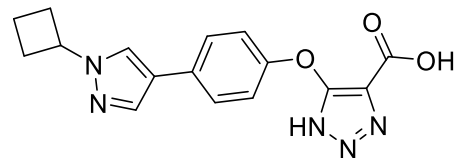
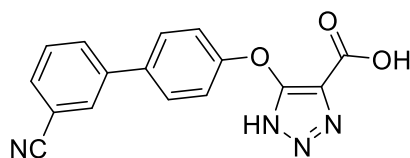
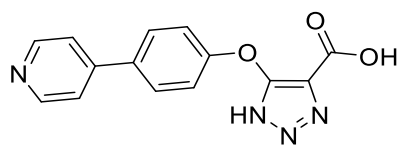
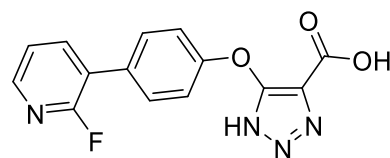
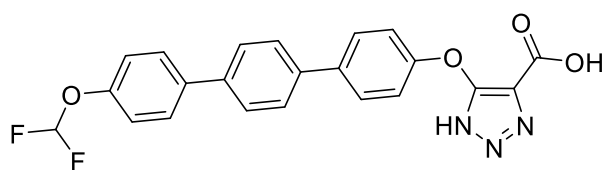
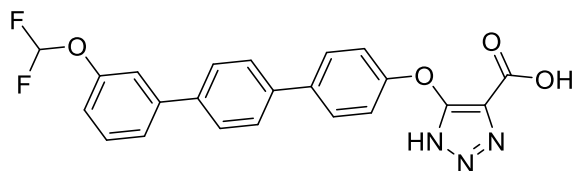
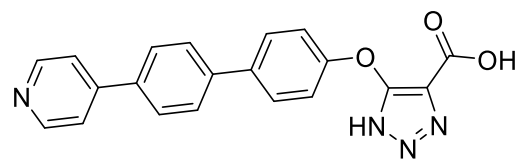
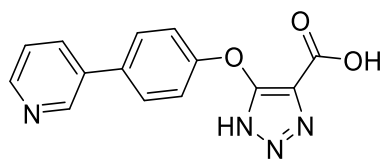
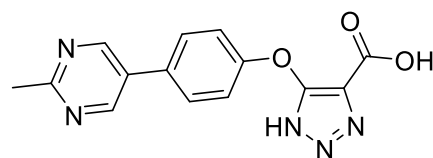
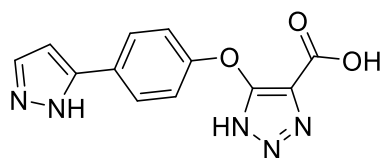
define a continuación; cicloalquilo C_{3-8} ; arilo C_{6-10} ; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros.

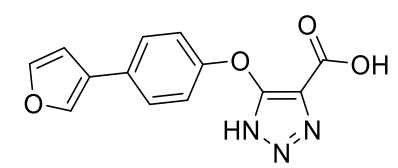
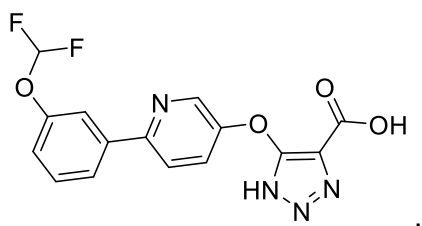
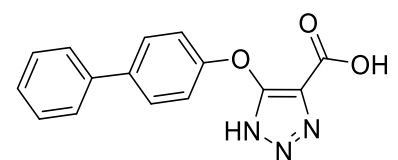
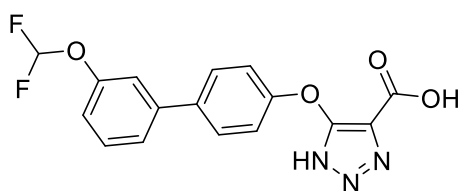
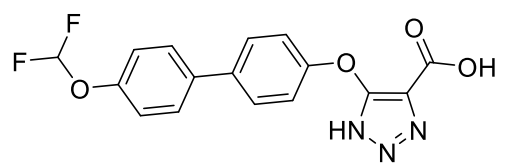
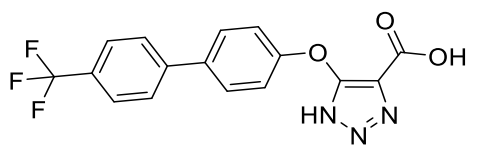
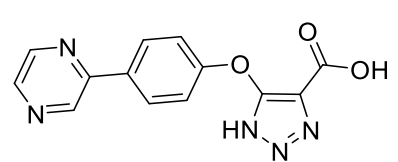
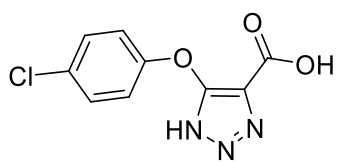
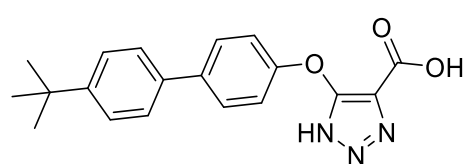
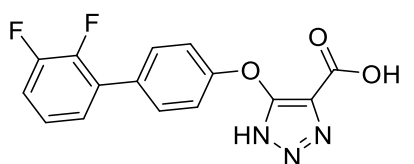
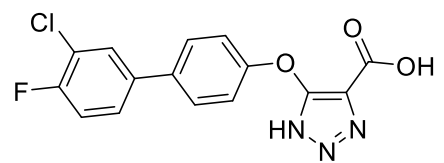
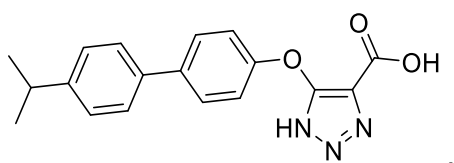
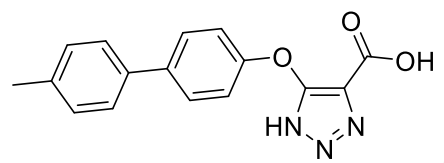
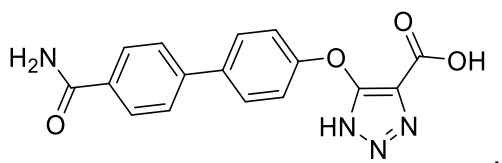
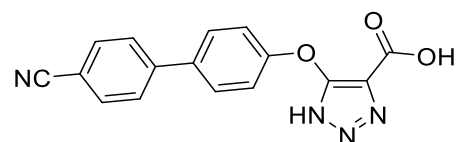
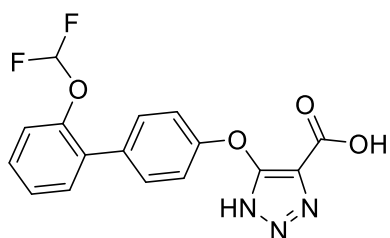
[0079] Los sustituyentes adecuados del grupo alquilo de R^e son independientemente halógeno; $-R^{\delta}$; $-OH$; $-OR^{\delta}$; $-CN$; $-C(O)OH$; $-C(O)OR^{\delta}$; $-NH_2$; $-NHR^{\delta}$; $-NR^{\delta}_2$; o $-NO_2$; donde cada R^{δ} es independientemente alquilo C_{1-4} ; $-CH_2F$; $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; arilo C_{6-10} ; heterociclilo de 4- a 10-miembros; o heteroarilo de 6- a 10-miembros.

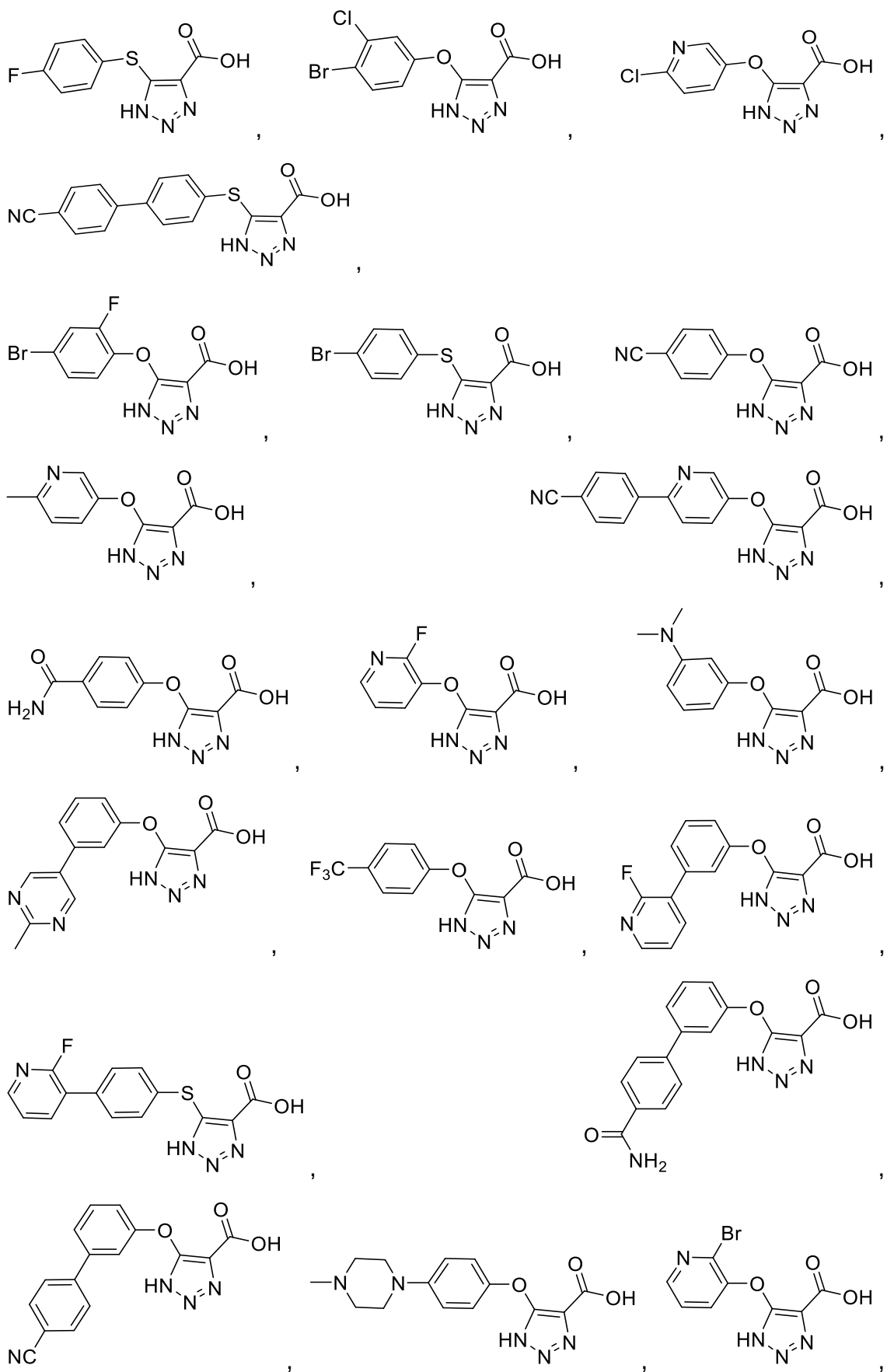
[0080] En algunos casos, “sustituido” puede referirse al reemplazo de un átomo de hidrógeno con un sustituyente según se describe en el presente documento. Sin embargo, “sustituido”, como se usa en el presente documento, no comprende el reemplazo y/o la alteración de un grupo funcional clave por el cual se identifica una molécula, p. ej., de forma tal que el grupo funcional “sustituido” se convierte, a través de la sustitución, en un grupo funcional diferente. Por ejemplo, un grupo “fenil sustituido” aún debe comprender la porción de fenil y no puede modificarse por la sustitución, en esta definición, para convertirse en, p. ej., un grupo ciclohexilo.

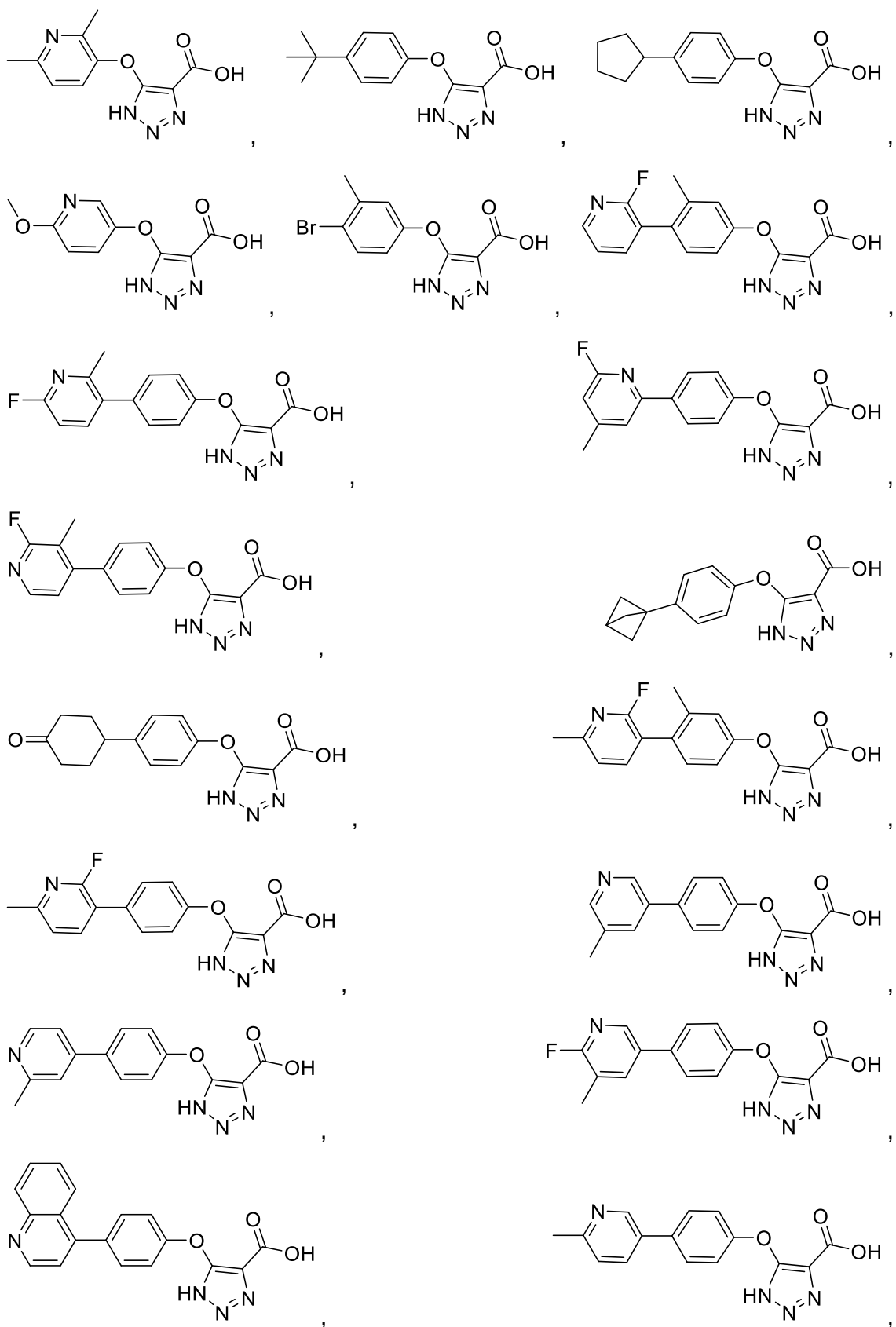
[0081] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

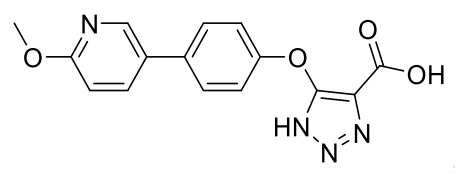
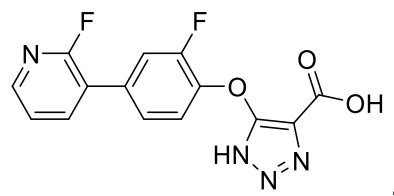
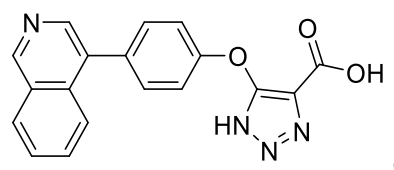
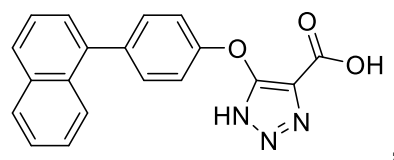
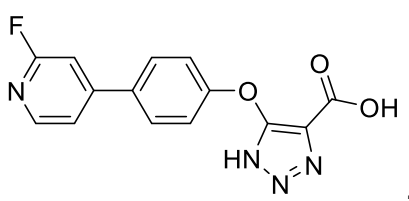
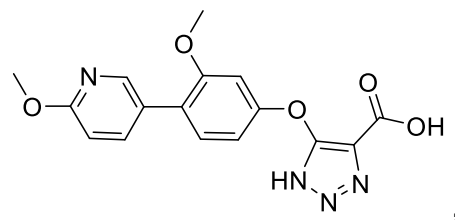
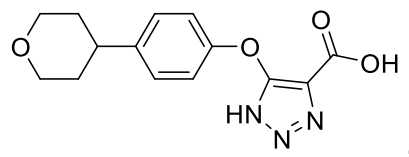
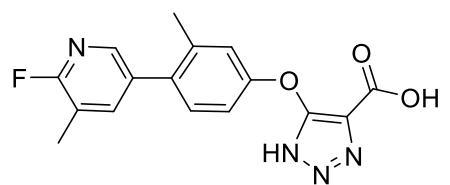
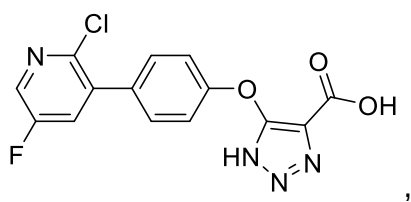
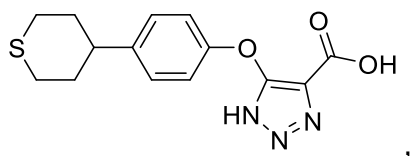
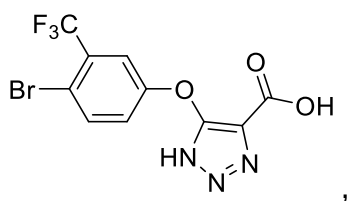
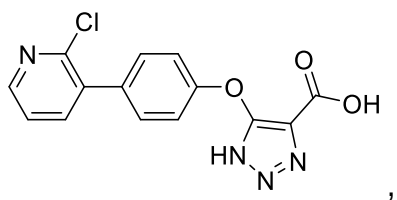
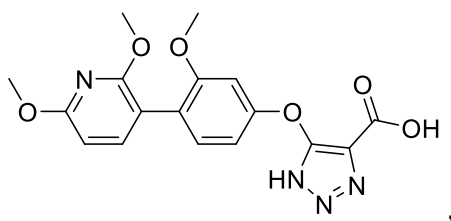
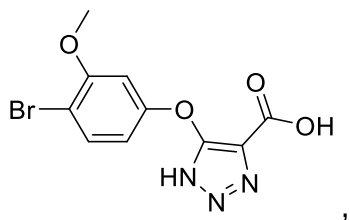
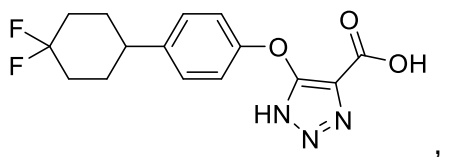
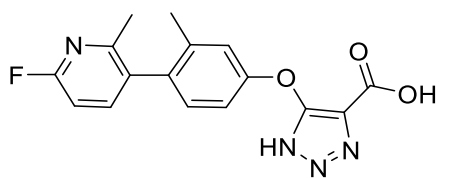


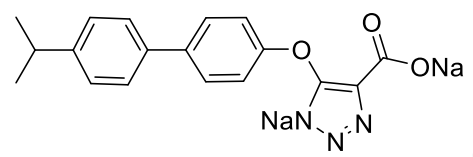
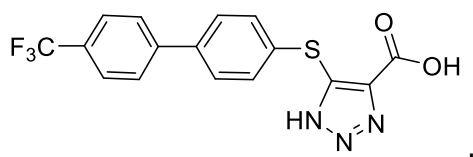
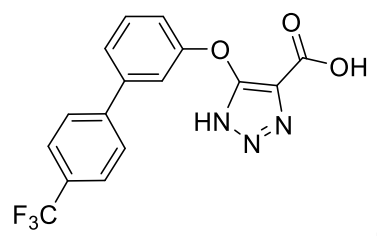
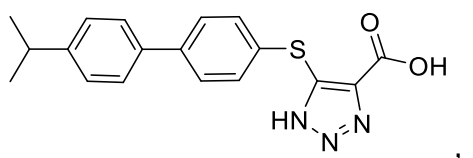
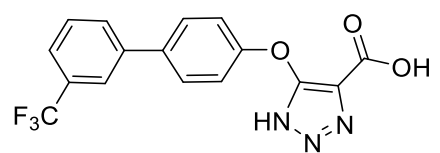
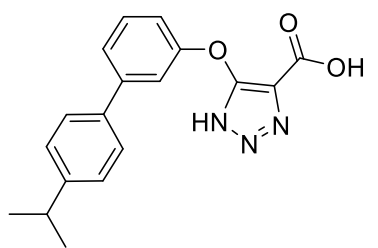
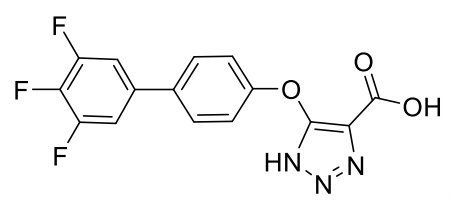
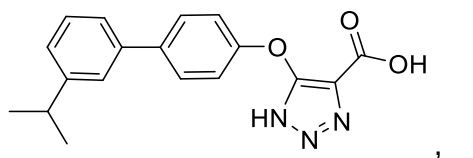
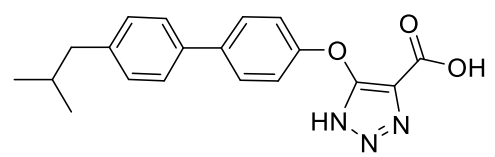
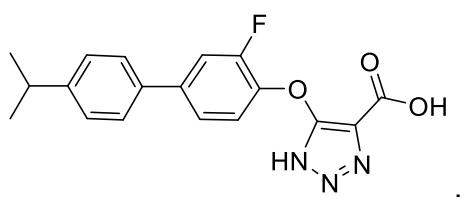
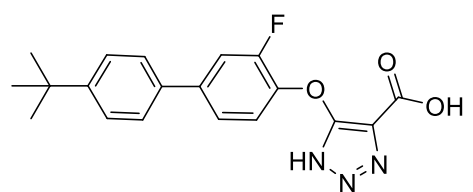
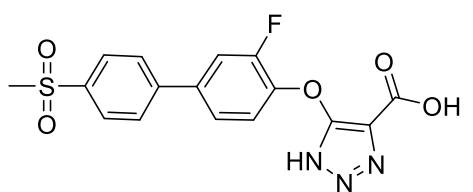
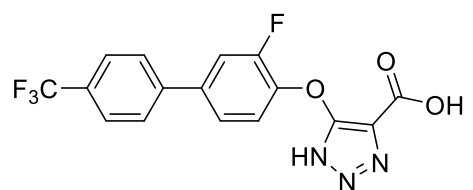
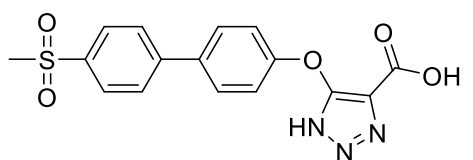
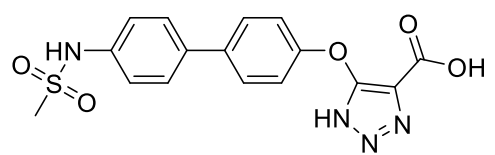
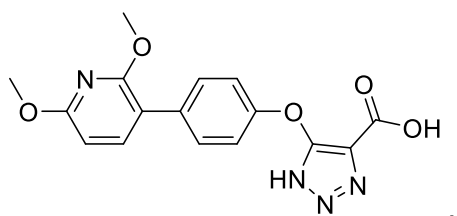


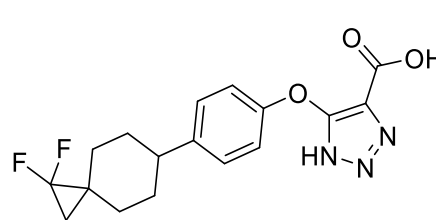
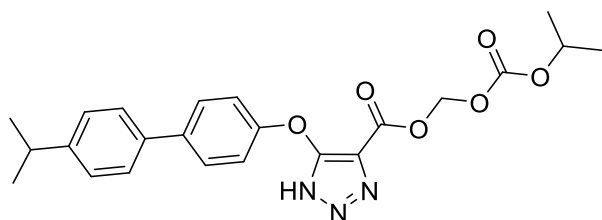
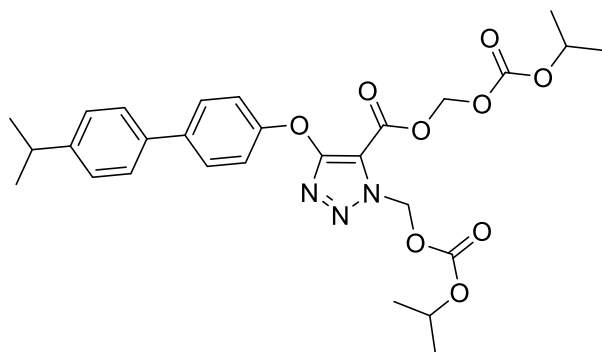
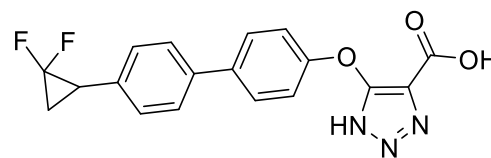
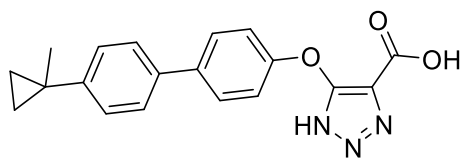
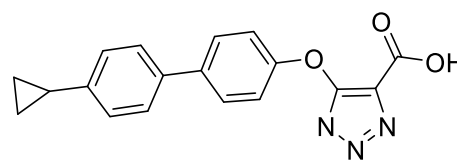
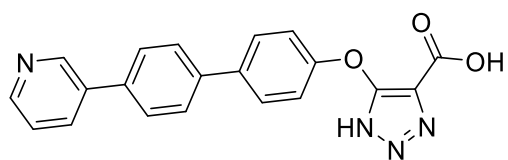
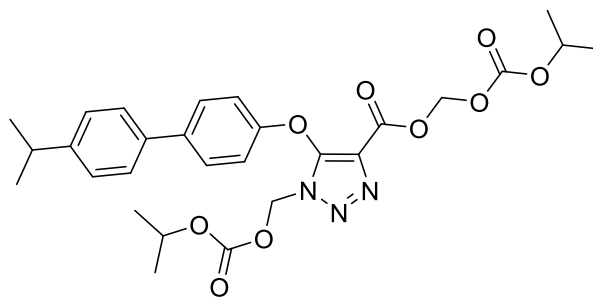
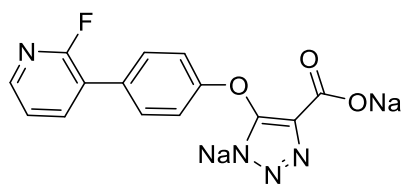
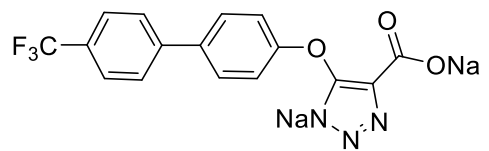
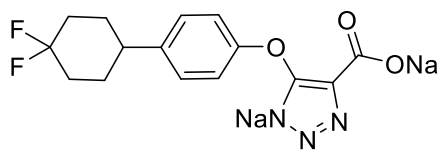


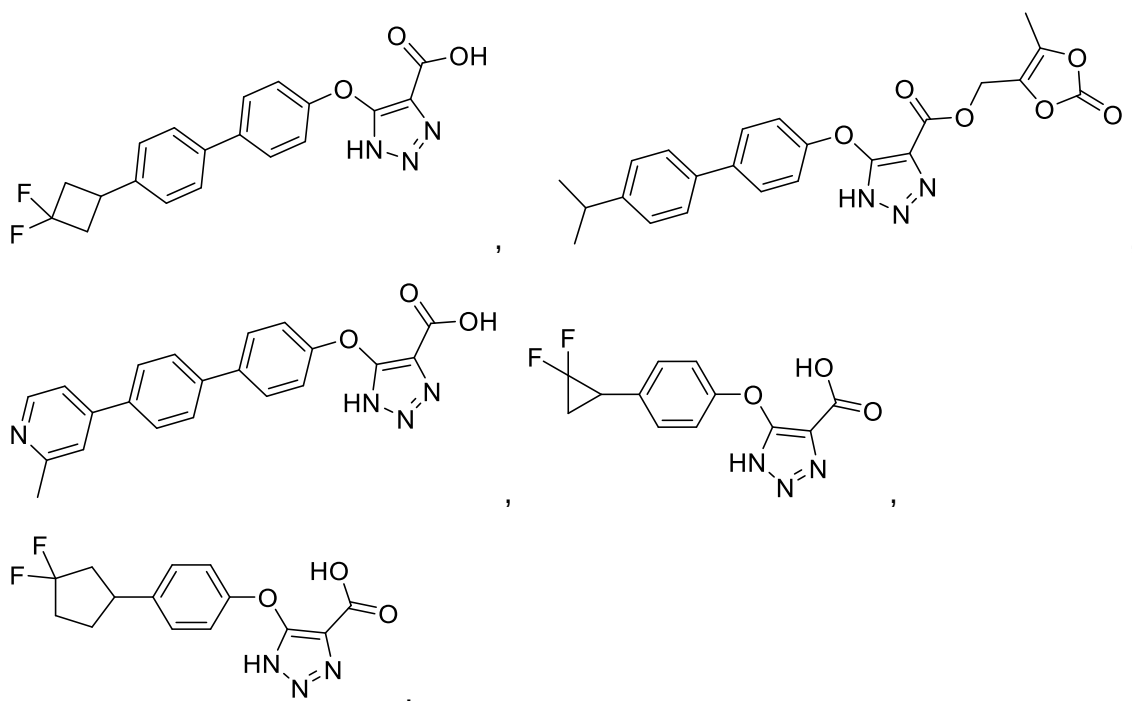












y sales farmacéuticas aceptables de este.

[0082] Los compuestos se pueden preparar usando los métodos divulgados en el presente documento y las modificaciones de rutina de este, que serán aparentes en la divulgación del presente documento y los métodos bien conocidos en la técnica. Los métodos convencionales y sintéticos bien conocidos se pueden usar además de las vías descritas a continuación. La síntesis de los compuestos típicos descritos en el presente documento se puede lograr según se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden adquirir en el mercado, p. ej., de Sigma Aldrich u otros proveedores químicos. Se apreciará que donde se consignent condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes que se usen en particular, pero un experto en la técnica puede determinar tales condiciones mediante los procedimientos de la optimización de rutina.

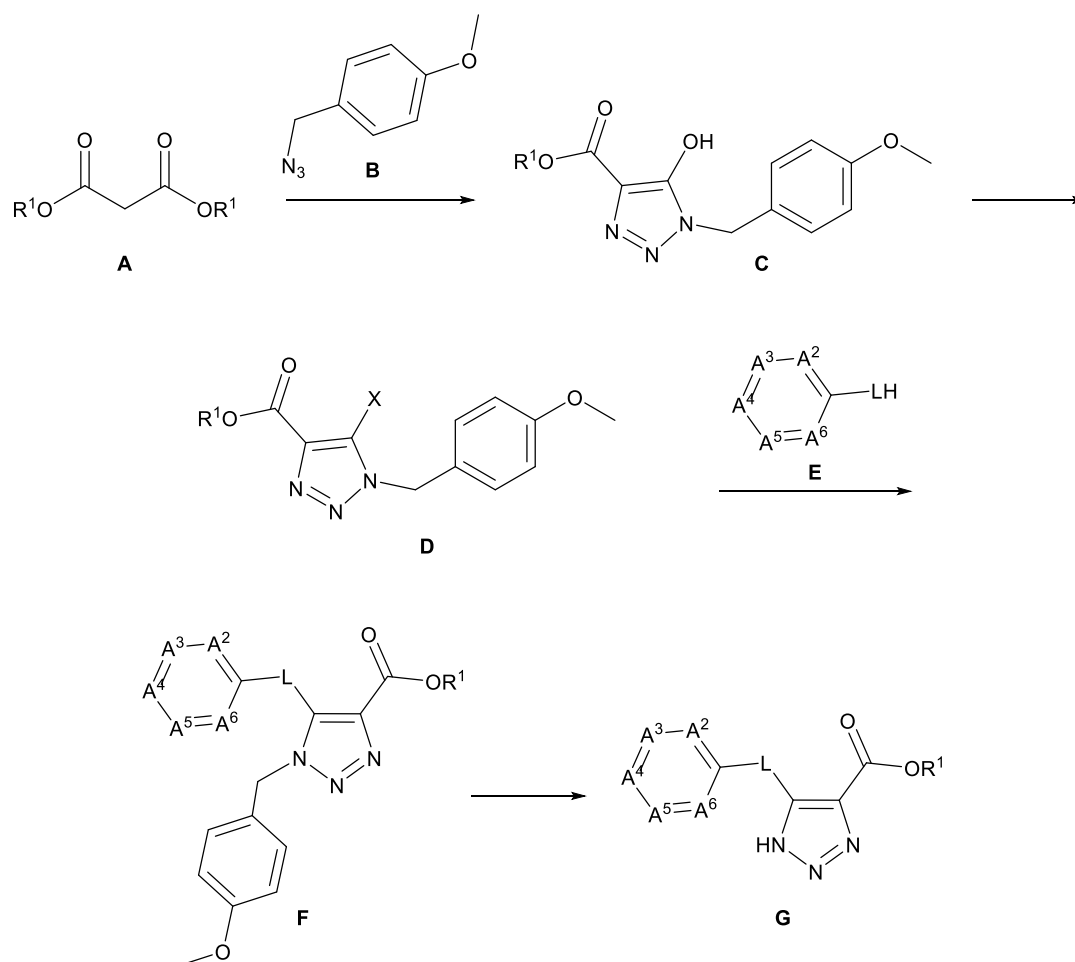
[0083] Además, como será aparente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para impedir que determinados grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para varios grupos funcionales y también condiciones

adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, varios grupos protectores se describen en Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, y las referencias enumeradas allí.

[0084] Los materiales iniciales para las siguientes reacciones en general son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, incluidas las modificaciones de estos. Por ejemplo, muchos de los materiales iniciales están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), Bachem (Torrance, California, EE. UU.), Emka-Chemie o Sigma (St. Louis, Missouri, EE. UU.). Otros se pueden preparar mediante procedimientos o modificaciones obvias de estos, descritos en textos de referencia estándares tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5, y complementarios (Elsevier Science Publishers, 1989) *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

[0085] Como se muestra a continuación en el Esquema 1, el éster dicarboxílico (A) puede reaccionar con un alquilo azida (B) para formar triazol sustituido por hidroxilo (B). La conversión posterior a triazol sustituido por haluro (D) y el desplazamiento con fenol o tiofenol (E) proporciona triazol protegido (F). El triazol puede ser desprotegido para proporcionar el producto de éster (G), p. ej., donde R^1 es un grupo alquilo o grupo arilalquilo, que luego se puede hidrolizar para formar el producto de ácido correspondiente, donde R^1 es H.

Esquema 1

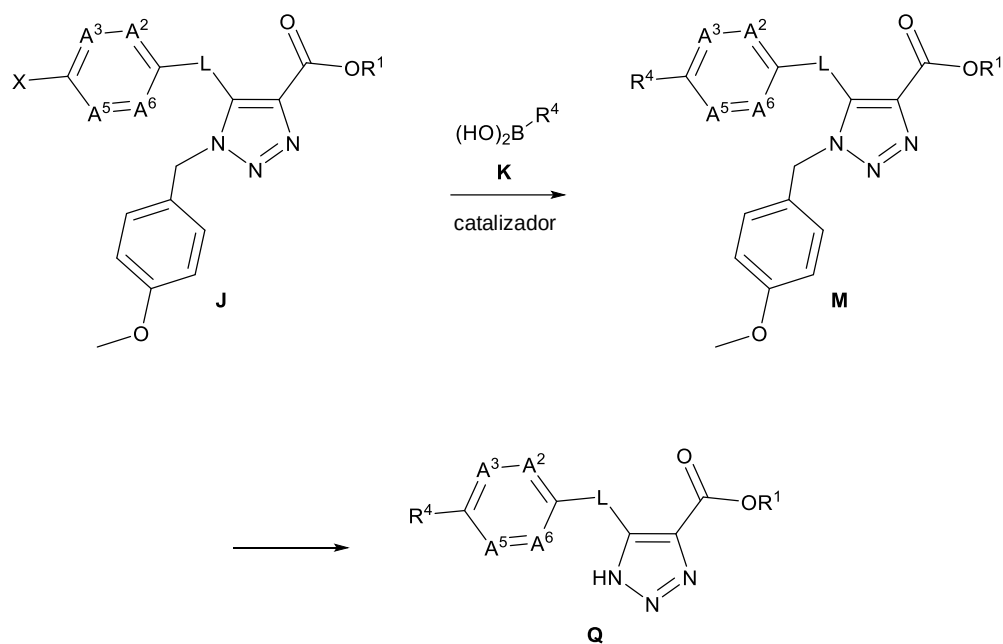


[0086] Otra vía para la preparación de los compuestos según la fórmula I se representa en el Esquema 2. Un triazol sustituido por haloarilo (J) puede reaccionar con un ácido borónico sustituido por R^4 (K) en la presencia de un catalizador organometálico (p. ej., un catalizador de paladio tal como [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)) en condiciones de la reacción del tipo Suzuki para proporcionar triazol (M) protegido. El triazol puede ser desprotegido para proporcionar el producto de éster (Q), p. ej., donde R^1 es un grupo alquilo o grupo arilalquilo, que luego se puede hidrolizar para formar el producto de ácido correspondiente, donde R^1 es H.

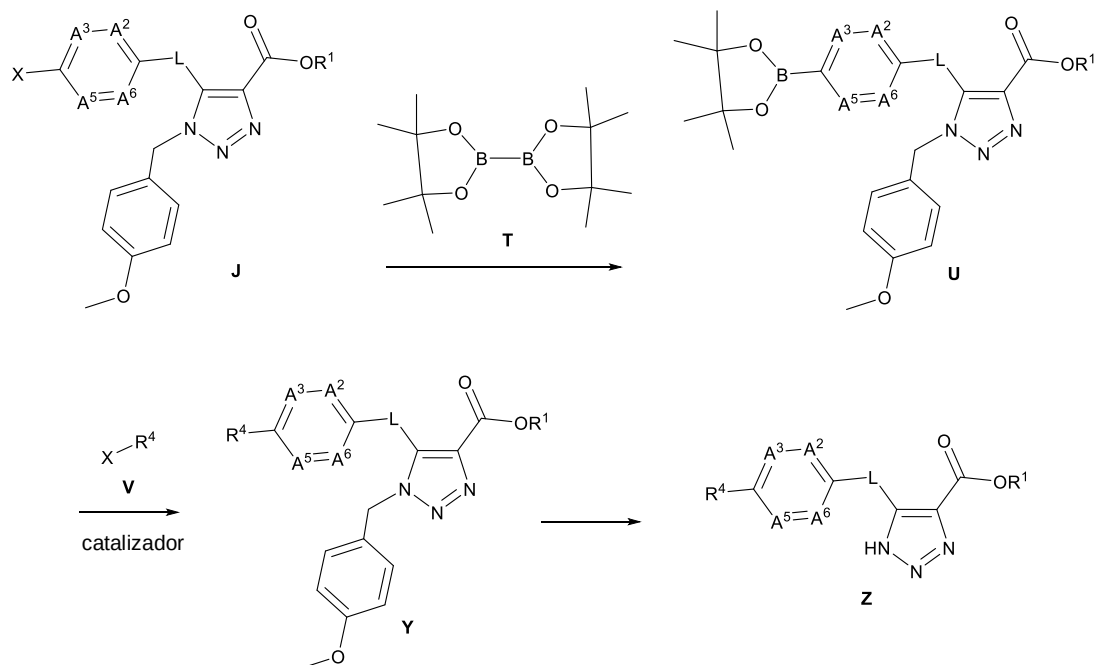
[0087] De manera alternativa, triazol sustituido por haloarilo (J) puede convertirse en pinacolborano (U) correspondiente como se muestra en el Esquema 3. El acoplamiento con un haluro sustituido por R^4 (V) luego se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio u otro catalizador de paladio para proporcionar triazol protegido (Y). El triazol puede ser desprotegido para proporcionar el producto de éster (Z), p. ej., donde R^1 es un grupo alquilo o grupo

arilalquilo, que luego se puede hidrolizar para formar el producto de ácido correspondiente, donde R^1 es H.

Esquema 2



Esquema 3



IV. Composiciones farmacéuticas

[0088] También se proporcionan las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos según se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de la fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic o fórmula II) y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y el suministro de fármacos. En general, los métodos para preparar las composiciones incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con un portador que contiene uno o más ingredientes accesorios. Las composiciones farmacéuticas en general se preparan mediante la unión uniforme e íntima del ingrediente activo en la asociación con un portador líquido o un portador sólido bien dividido o ambos, y luego, si es necesario, moldear el producto en la formulación deseada. Las composiciones pueden prepararse y/o empaquetarse de manera conveniente en la forma farmacéutica unitaria.

[0089] Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de un inyectable acuoso estéril o soluciones y suspensiones oleaginosas. Las preparaciones inyectables estériles se pueden formular usando vehículos parenterales aceptables no tóxicos incluidos agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico y solventes aceptables tales como 1,3-butano diol. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tal como el ácido oleico, hallan un uso en la preparación de inyectables.

[0090] Las suspensiones acuosas contienen los ingredientes activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen, a mero título enunciativo: agentes de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, oleagino-propilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agente de dispersión o humectantes tal como lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitán polietileno; y conservantes tal como etilo, *n*-propilo y *p*-hidroxibenzoato.

[0091] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones

pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0092] Los polvos y los gránulos dispersables (adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua) pueden contener el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión o más combinaciones de este. También pueden estar presentes excipientes adicionales.

[0093] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden tener forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, tal como goma de acacia o goma de tragacanto; fosfátidos naturales, tal como, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, monooleato de sorbitán y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, monooleato de polioxietilensorbitán.

[0094] Las composiciones farmacéuticas que contienen inhibidores de GO también pueden estar en una forma adecuada para el uso oral. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen, a mero título enunciativo, comprimidos, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos para mascar, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones para la administración oral pueden formularse según cualquier método conocido para los expertos en la técnica. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas.

[0095] Los comprimidos en general contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, incluidos: diluyentes inertes, tal como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tal como almidón de

maíz o ácido algínico; agentes de unión, tal como polivinilpirrolidona (PVP), celulosa, polietilenglicol (PEG), almidón, gelatina y acacia; y agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los comprimidos pueden ser recubiertos o no recubiertos, entéricos o de otra forma, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida en un período prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los comprimidos también pueden estar recubiertos con una membrana semipermeable y osmogentes poliméricos opcionales según técnicas conocidas para formar composiciones de la bomba osmótica para la liberación controlada.

[0096] Las composiciones para la administración oral se pueden formular como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín) o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite (tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva).

[0097] El suministro transdérmico de los inhibidores de GO se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. El compuesto también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0098] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un inhibidor de GO según se describe en el presente documento y uno o más agentes activos adicionales para tratar cálculos renales. Los ejemplos de dichos agentes activos incluyen, a mero título enunciativo, tiazidas (p. ej., bendroflumetiazida, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, politiazida y similares); sales de citrato (p. ej., citrato de sodio, citrato de potasio y similares); sales de fosfato (p. ej., fosfato de monopotasio, fosfato de dipotasio y similares); compuestos de vitamina B₆ (p. ej., piridoxina, piridoxal, piridoxamina y similares); compuestos de tiol de unión a cistina (p. ej., α - mercaptopropionilglicina, D-penicilamina, captopril y similares); inhibidores de xantina oxidasa del análogo de purina (p. ej., alopurinol, oxipurinol

y similares); y otros inhibidores de xantina oxidasa (p. ej., febuxostato, topiroxostat y similares).

V. Métodos para tratar PH1 y cálculos renales

[0099] Los compuestos de la fórmula I (p. ej., los compuestos de la fórmula Ia) y fórmula II son útiles como inhibidores de glicolato oxidasa y también se proporcionan los métodos para inhibir glicolato oxidasa en el presente documento. Los métodos incluyen contactar glicolato oxidasa con un compuesto según la fórmula I (p. ej., un compuesto de la fórmula Ia) o fórmula II a un sujeto que la necesita. La inhibición de glicolato oxidasa en general incluye contactar el glicolato oxidasa con una cantidad del compuesto suficiente para reducir la actividad de glicolato oxidasa en comparación con la actividad de glicolato oxidasa en la ausencia del compuesto. Por ejemplo, contactar glicolato oxidasa con un compuesto según la fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic o fórmula II puede provocar una inhibición de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de glicolato oxidasa (es decir, la actividad del glicolato oxidasa inhibido varía de 99% a 1% de la actividad de glicolato oxidasa en la ausencia del compuesto). La concentración de la inhibición de glicolato oxidasa puede variar de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% o de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% o de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% o de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% o de aproximadamente 80% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%. La concentración de la inhibición de glicolato oxidasa puede variar de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% o de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%. En algunas realizaciones, el contacto de glicolato oxidasa con un compuesto según se describe en el presente documento provocará una inhibición completa de (es decir, 100%) glicolato oxidasa.

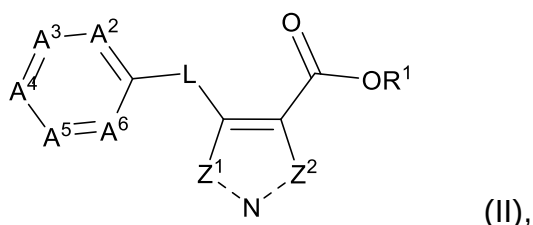
[0100] En hiperoxaluria primaria tipo I (PH1), la mutación de alanina-glioxilato transaminato (AGT) interrumpe la vía de desintoxicación de glioxilato. La

mutación de AGT previene que AGT convierta el glioxilato en piruvato y la acumulación resultante de glioxilato provoca concentraciones más elevadas de oxalato y cálculos renales que contienen oxalato. El glicolato oxidasa (GO) es una enzima hepática peroxisomal que cataliza la oxidación de glicolato a glioxilato, el sustrato de AGT. Como tal, GO tiene una función esencial en la producción de glioxilato mientras que AGT tiene una función esencial en la desintoxicación de glioxilato. La presente invención proporciona los compuestos y los métodos para tratar PH1 al dirigirse a GO, la fuente del sustrato de AGT. Los inhibidores de GO según se describen en el presente documento pueden reducir las concentraciones de glioxilato en pacientes de PH1, por lo tanto, compensa la incapacidad de AGT mutante —ubicado gen abajo de GO en la vía de desintoxicación de glioxilato— para metabolizar el glioxilato y prevenir la acumulación perjudicial de oxalato.

[0101] También se proporcionan los métodos para tratar la hiperoxaluria primaria (PH1). PH1 tiene una prevalencia de 1-3 por millón de personas y una incidencia de 1-9: 100.000 nacimientos vivos por año en Europa [Salido, *supra*]. PH1 es causado por mutaciones de la enzima peroxisomal AGT de codificación genética, que no puede desintoxicar glioxilato y conduce a un aumento marcado en la síntesis de oxalato por el hígado. En PH1, el oxalato urinario excretado (UOx) se eleva, lo que conduce a la producción de cristales de oxalato de calcio insoluble (CaOx) que tienden a precipitarse principalmente en el riñón, y forma cálculos renales y nefrocalcinosis difusa [Kaufman, *supra*]. Esto afecta la función renal que avanza hasta la enfermedad renal terminal (ESRD). Una vez que la función renal disminuye a una tasa de filtración glomerular (GFR) por debajo de 30 mL/min/1,73m², la cantidad de oxalato producido por el hígado ya no se puede depurar por los riñones, lo que conduce a un depósito sistémico de CaOx (oxalosis). Los primeros síntomas de PH1 incluyen hematuria, dolor abdominal, pasaje de un cálculo o infecciones repetidas de las vías urinarias. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y sonográficos y la evaluación de UOx. La evaluación de la actividad de AGT en una biopsia de hígado y/o análisis de DNA es necesaria para confirmar un diagnóstico de PH1 e iniciar el tratamiento conservador (ingesta elevada de líquidos, piridoxina, inhibidores de cristalización de CaOx), que tiene como fin mantener la función renal. El tratamiento más

eficaz para PH1 es el trasplante hepático (LTx), solo (anticipado) o combinado con el trasplante renal [Cochat, *et al.* (2012) *Nephrol Dial Transplant.* 27: 1729].

[0102] En algunas realizaciones, los métodos para tratar PH1 incluye la administración de un compuesto según la fórmula I como se describe arriba (p. ej., un compuesto de la fórmula Ia), una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que contiene el compuesto o sal a un sujeto que la necesita. En algunas realizaciones, los métodos incluyen la administración de un compuesto según la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

L se selecciona de O y S;

A² se selecciona de CR² y N;

A³ se selecciona de CR³ y N;

A⁴ se selecciona de CR⁴ y N;

A⁵ y A⁶ son independientemente seleccionados de CH y N;

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace doble, Z¹ es N, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace simple y Z² es NR⁵; o

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace simple, Z¹ es NR⁵, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace doble y Z² es N;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

R² y R³ son independientemente seleccionados de H y halógeno;

R⁴ se selecciona de H, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3- a 12-miembros y heteroarilo de 5- a 12-miembros;

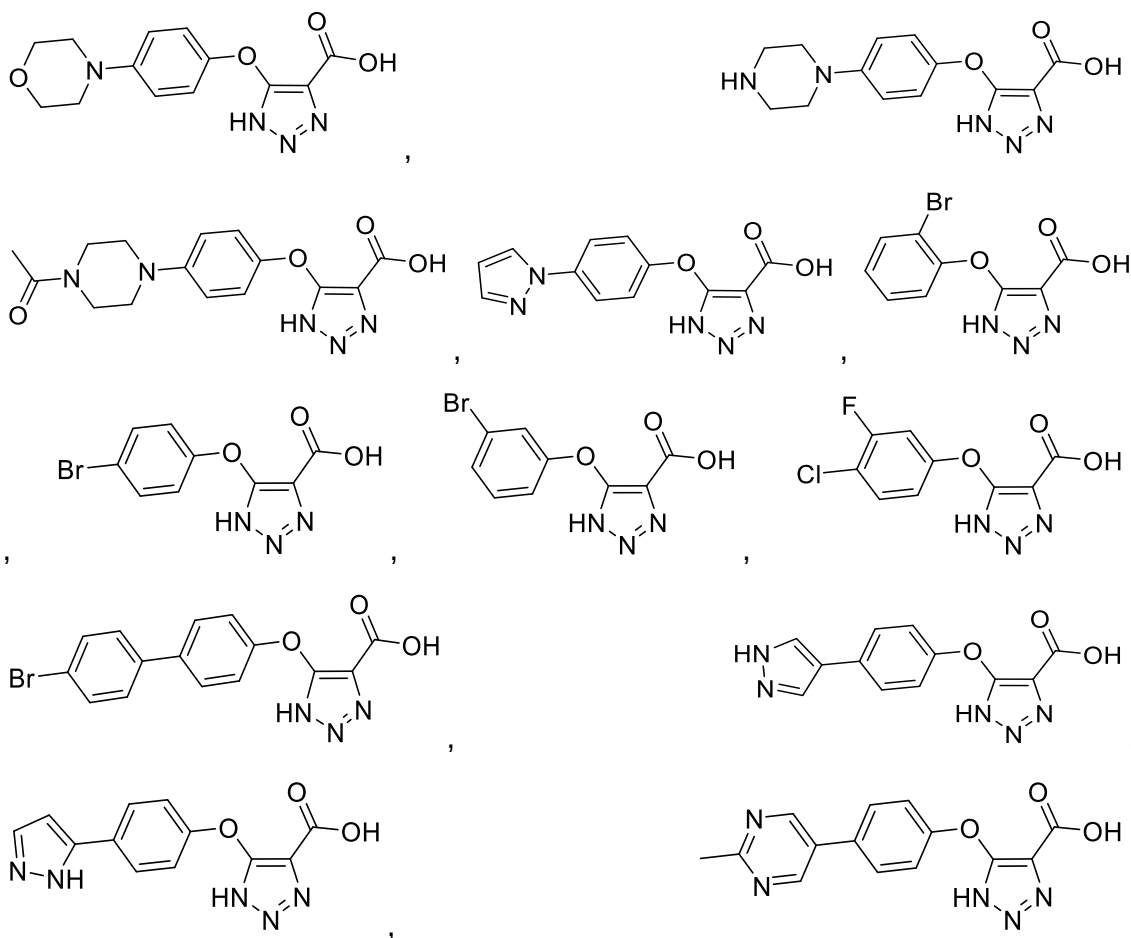
R⁴ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a}; y

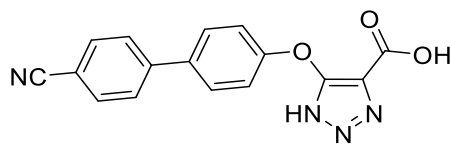
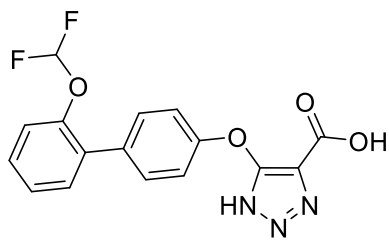
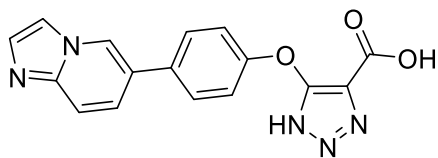
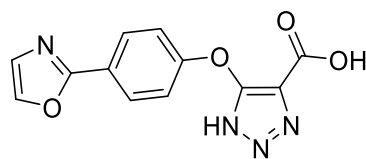
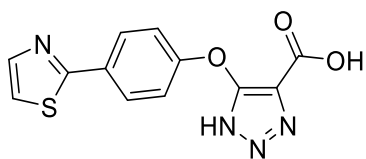
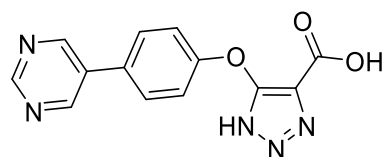
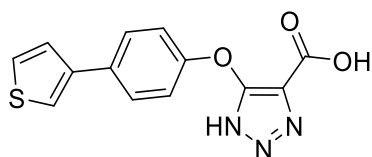
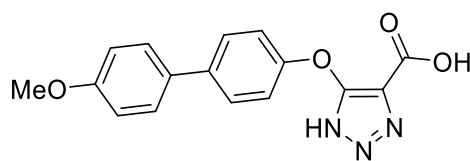
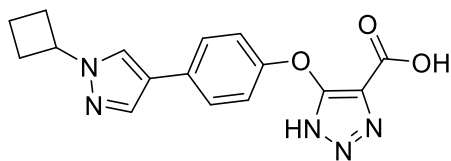
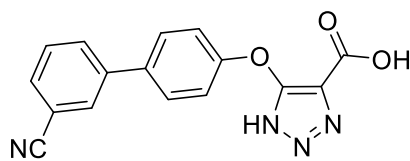
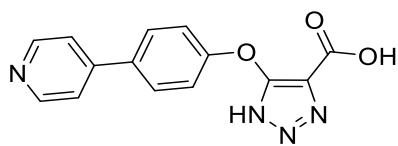
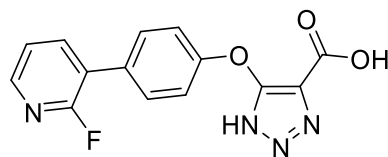
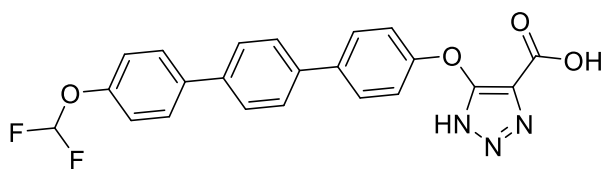
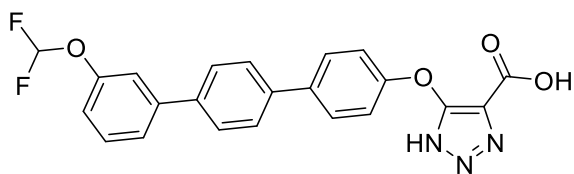
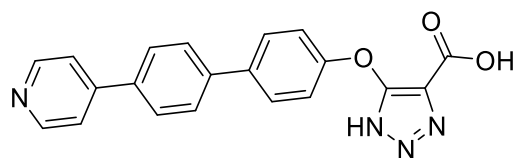
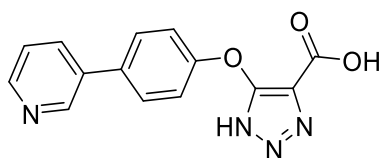
cada R^{4a} se selecciona de manera independiente de alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, halógeno, -OH, -CO₂H, -SO₃, -CN, -NO₂, -N₃, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₂, arilalquilo C₇₋₁₈,

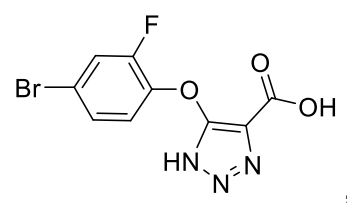
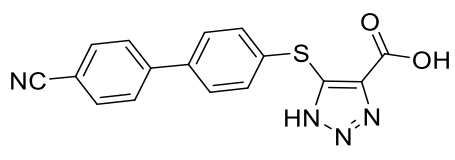
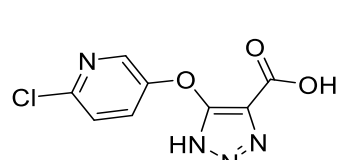
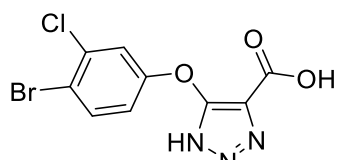
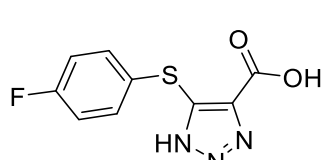
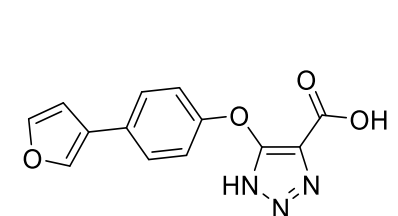
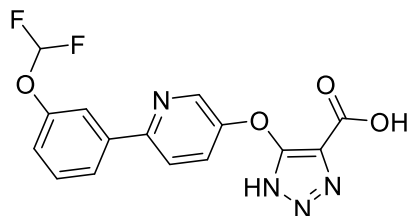
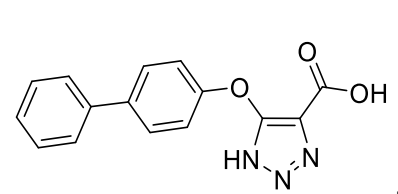
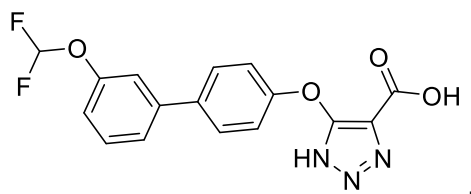
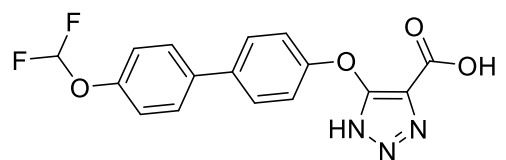
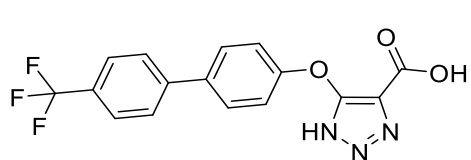
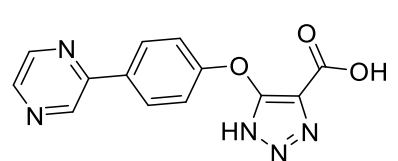
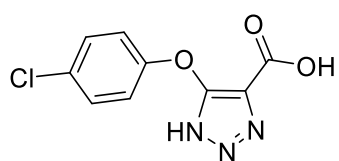
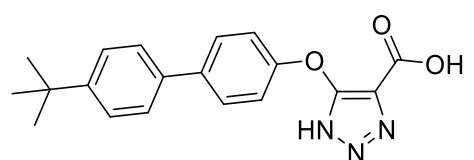
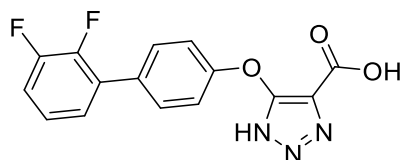
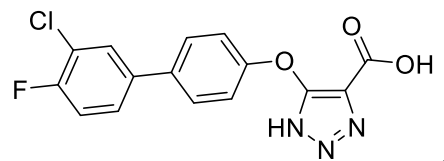
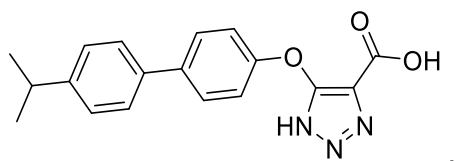
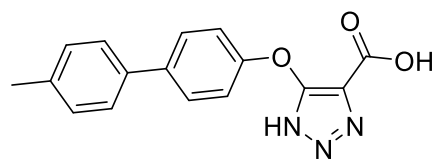
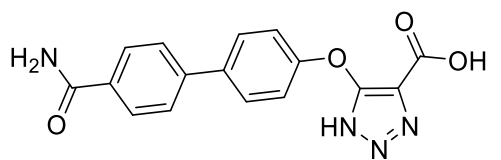
heterocíclico de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 5- a 12-miembros, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C(O)R^b$ y $-OC(O)R^b$; cada R^a se selecciona de manera independiente de H y alquilo C_{1-6} ; y cada R^b se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido, acilo C_{2-7} , $-(alquileo\ C_{1-6})-OC(O)-(alquilo\ C_{1-6})$ y $-(alquileo\ C_{1-6})-OC(O)-(alcoxi\ C_{1-6})$; siempre y cuando, si L es S, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces:

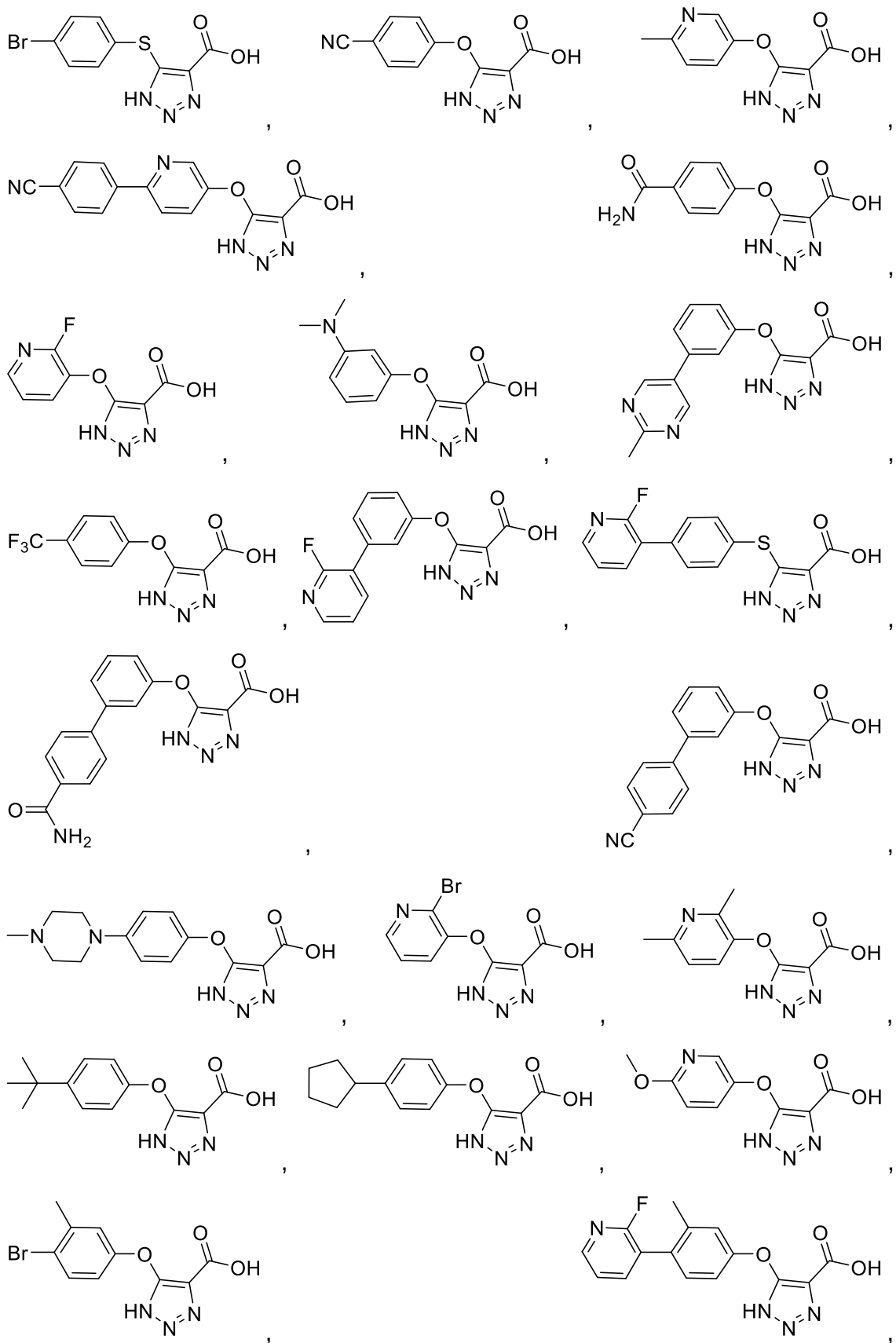
R⁴ es distinto de metoxi, 4-bromofenilo o 4-fluorofenilo cuando R² y R³ son H, y R³ es distinto de 4-bromofenil o 4-fluorofenil cuando R² y R⁴ son H.

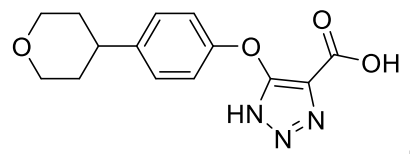
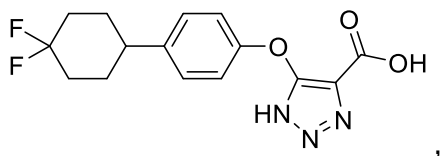
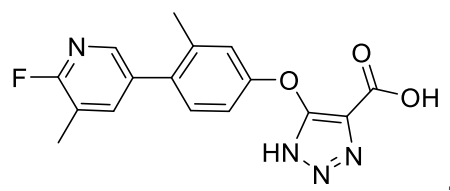
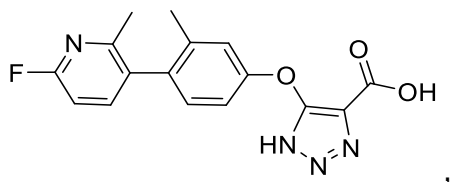
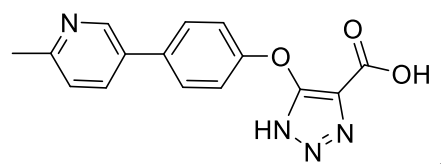
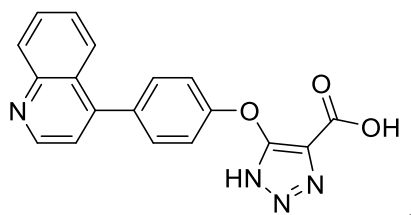
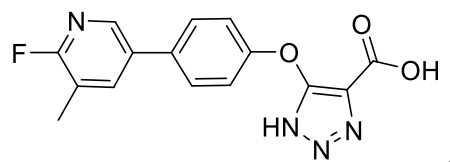
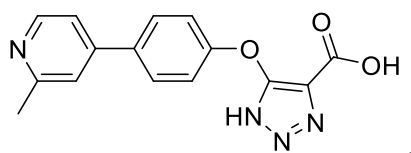
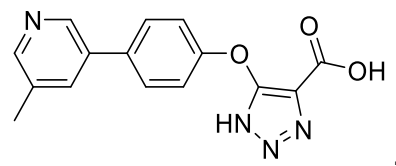
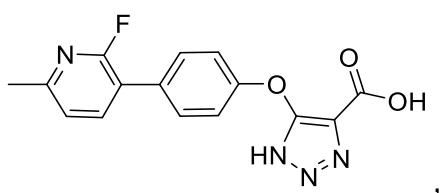
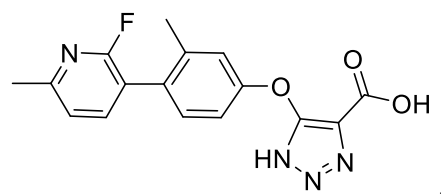
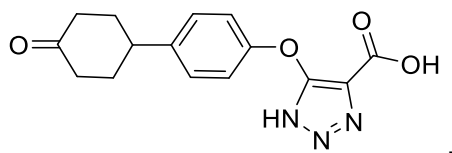
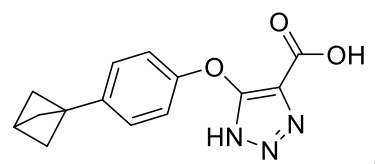
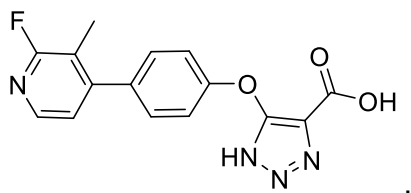
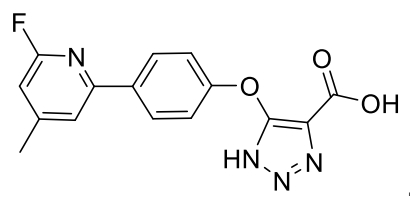
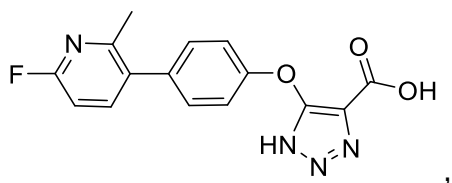
[0103] En algunas realizaciones, los métodos incluyen la administración de un compuesto de la fórmula II donde L es O o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, los métodos incluyen la administración de un compuesto seleccionado de:

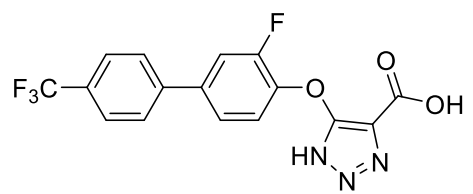
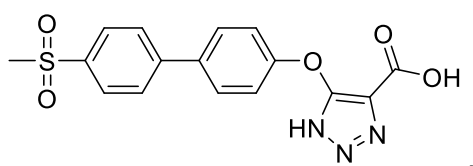
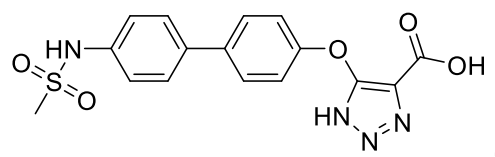
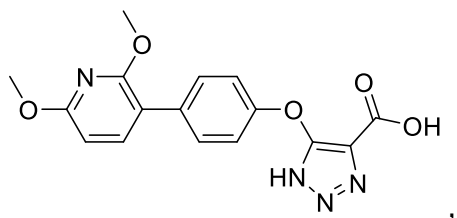
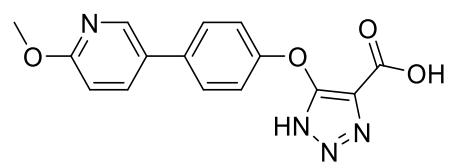
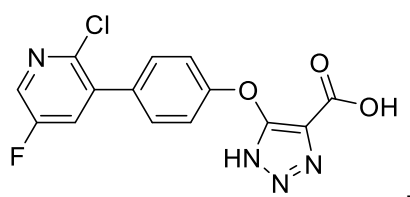
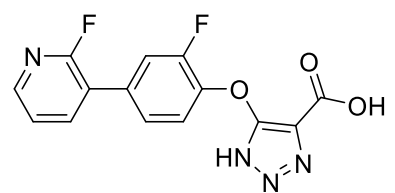
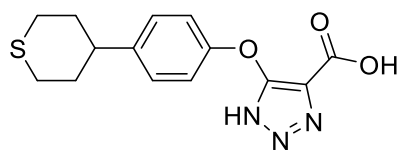
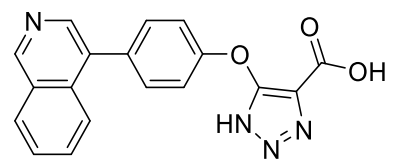
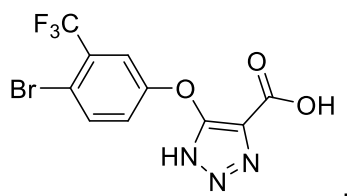
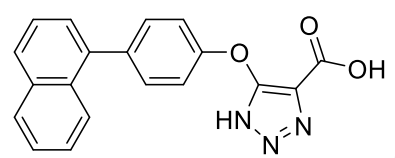
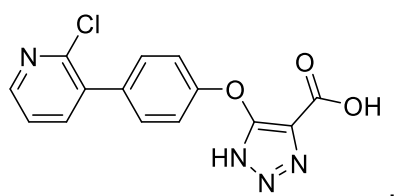
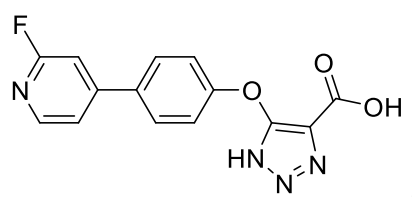
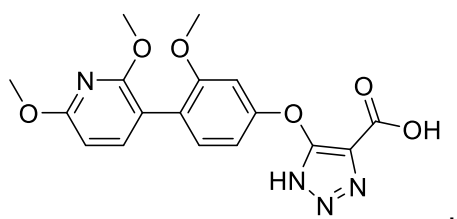
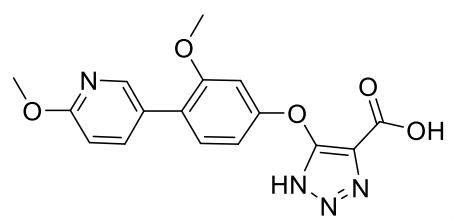
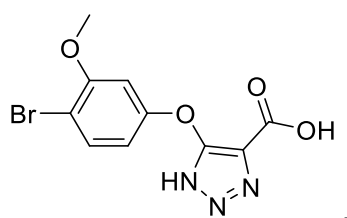


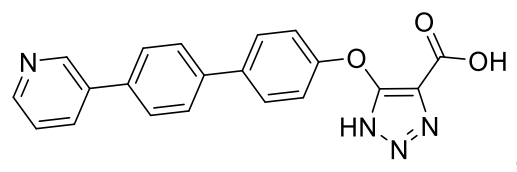
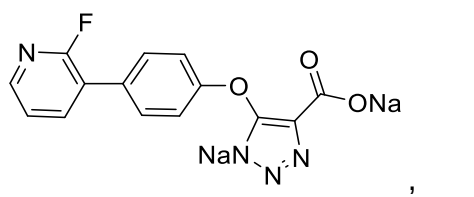
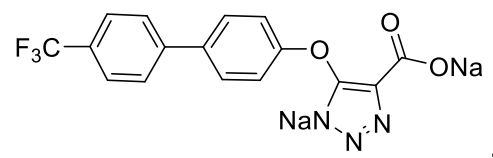
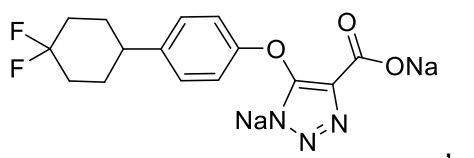
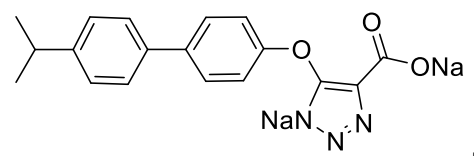
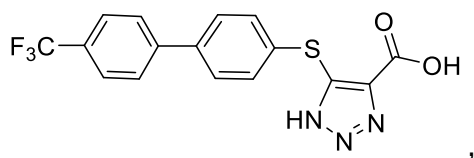
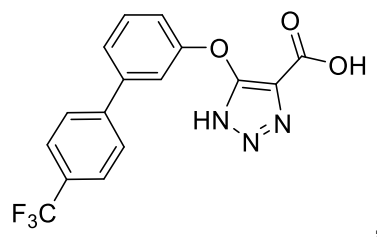
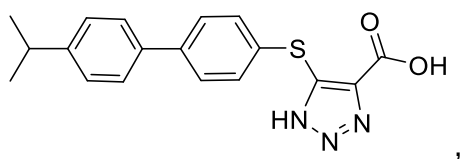
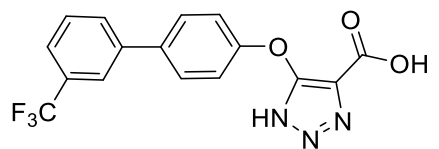
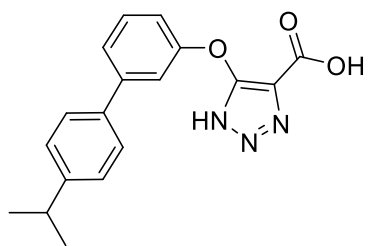
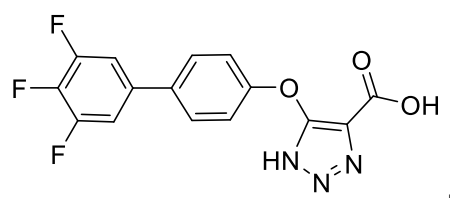
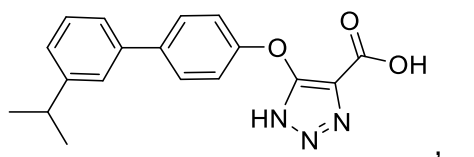
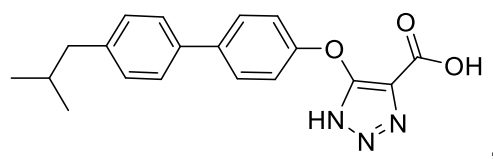
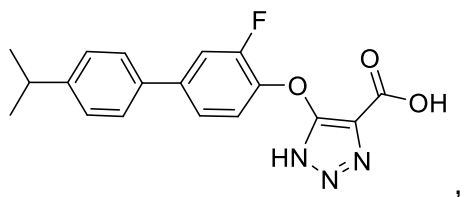
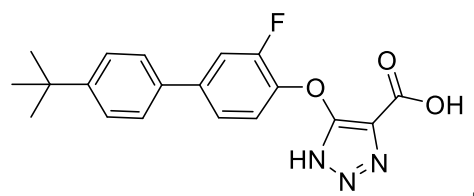
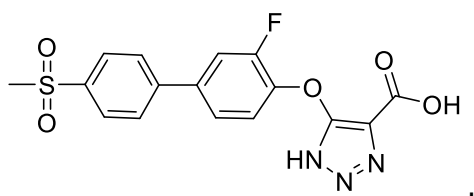


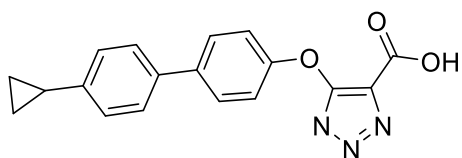




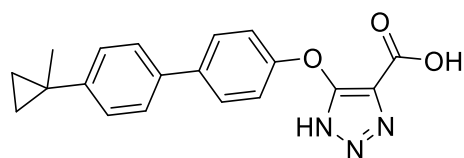




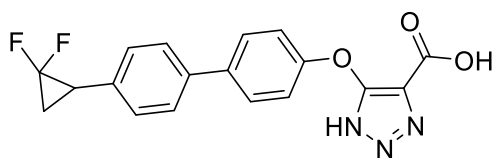




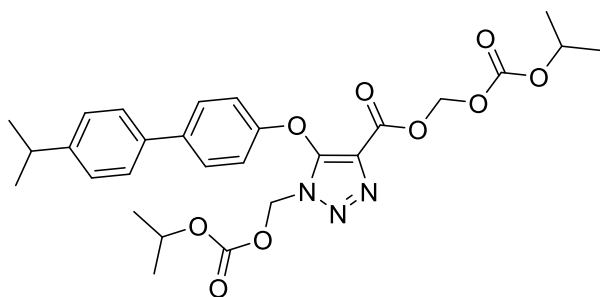
,



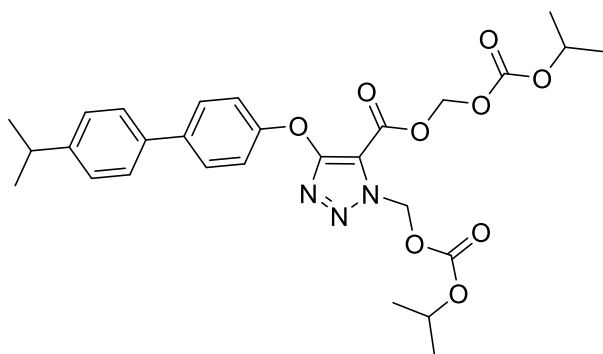
,



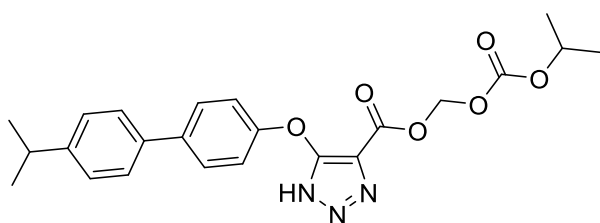
,



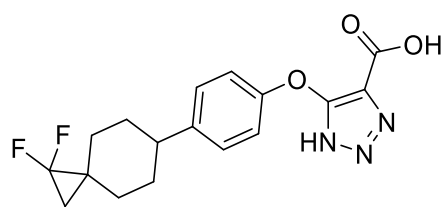
,



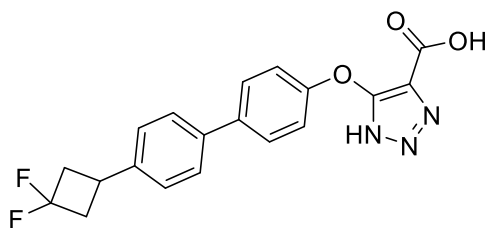
,



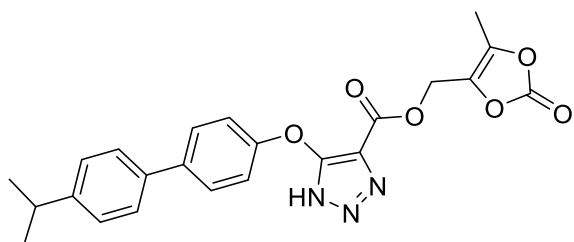
,



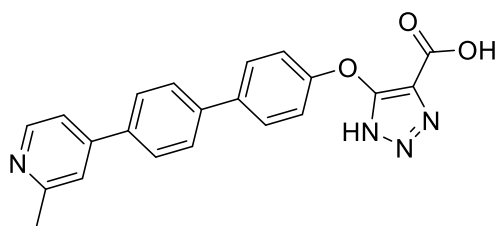
,



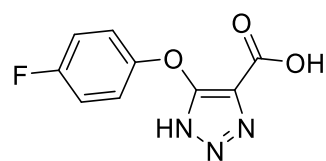
,



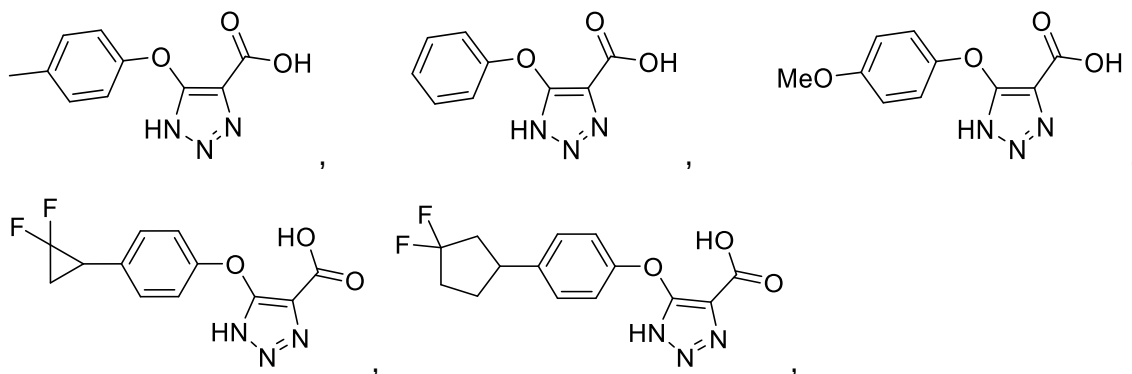
,



,



,



tautómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de este.

[0104] Los métodos para tratar cálculos renales también se proporcionan en el presente documento. Los métodos incluyen la administración de un compuesto según la fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic o fórmula II como se describe arriba a un sujeto que la necesita.

[0105] Los inhibidores de GO se pueden administrar en cualquier dosis adecuada en los métodos de la invención. En general, un inhibidor de GO se administrará en una dosis que varía de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo del peso corporal de un sujeto (es decir, aproximadamente de 0,1 mg/kg a 1000 mg/kg). La dosis del inhibidor de GO puede ser, por ejemplo, aproximadamente de 0,1 mg/kg a 1000 mg/kg o aproximadamente de 1 mg/kg a 500 mg/kg o aproximadamente 25 mg/kg a 250 mg/kg o aproximadamente de 50 mg/kg a 125 mg/kg. La dosis del inhibidor de GO puede ser aproximadamente de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg o aproximadamente de 1 mg/kg a 50 mg/kg o aproximadamente de 50 mg/kg a 100 mg/kg o aproximadamente de 100 mg/kg a 150 mg/kg o aproximadamente de 150 mg/kg a 200 mg/kg o aproximadamente de 200 mg/kg a 250 mg/kg o aproximadamente de 250 mg/kg a 300 mg/kg o aproximadamente de 350 mg/kg a 400 mg/kg o aproximadamente de 450 mg/kg a 500 mg/kg o aproximadamente de 500 mg/kg a 550 mg/kg o aproximadamente de 550 mg/kg a 600 mg/kg o aproximadamente de 600 mg/kg a 650 mg/kg o aproximadamente de 650 mg/kg a 700 mg/kg o aproximadamente de 700 mg/kg a 750 mg/kg o aproximadamente de 750 mg/kg a 800 mg/kg o aproximadamente de 800 mg/kg a 850 mg/kg o aproximadamente de 850 mg/kg a 900 mg/kg o aproximadamente de 900 mg/kg a 950 mg/kg o aproximadamente de 950 mg/kg a 1000 mg/kg. La dosis del inhibidor de GO puede ser aproximadamente de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50,

55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg/kg. El inhibidor de GO puede ser administrado por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal, subcutánea o intratecal usando un vehículo adecuado, incluidas cualquiera de las composiciones descritas arriba. De manera alternativa, el inhibidor de GO puede ser administrado a través de un supositorio o a través del implante de un dispositivo de liberación lenta, p. ej., una bomba miniosmótica.

[0106] Las dosificaciones pueden variar según los requisitos del paciente, la gravedad de los cálculos renales y/o PH1 que se está tratando y la formulación particular que se administra. La dosis administrada a un paciente debe ser suficiente para que dé como resultado una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario que acompaña la administración del fármaco en un paciente particular. La determinación de la dosificación correcta para una situación en particular está dentro de la habilidad del profesional típico. La dosificación total puede dividirse y administrarse en porciones en un período adecuado para tratar los cálculos renales y/o PH1.

[0107] La administración del inhibidor de GO puede llevarse a cabo durante un período que variará según la naturaleza del trastorno particular, su gravedad y la afección general del paciente. La administración se puede llevar a cabo, por ejemplo, cada hora, cada 2 horas, tres horas, cuatro horas, seis horas, ocho horas o dos veces al día incluido cada 12 horas o cualquier intervalo que interviene de este. La administración se puede llevar a cabo una vez al día o una vez cada 36 horas o 48 horas o una vez al mes o varios meses. Después del tratamiento, un paciente puede ser monitoreado para detectar cambios en su afección y para aliviar los síntomas del trastorno. La dosificación del inhibidor de GO solo puede aumentar en el caso de que el paciente no responda de forma significativa a una concentración particular de la dosificación, o la dosis puede disminuir si se observa un alivio de los síntomas, o si se observan efectos secundarios inaceptables con una dosificación particular. La pauta posológica puede constar de dos o más configuraciones diferentes del intervalo. Por ejemplo, una primera parte de la pauta posológica puede administrarse a un sujeto varias veces al día, todos los días, día de por medio o cada tres días. La

pauta posológica puede iniciar con la administración del sujeto día de por medio, cada tres días, cada semana, dos veces a la semana o cada mes. La primera parte de la pauta posológica puede llevarse a cabo, por ejemplo, durante un máximo de 30 días, tal como 7, 14, 21 o 30 días. Una segunda parte posterior de la pauta posológica con una administración diferente en intervalos administrada cada semana, cada 14 días o cada mes puede seguir, opcionalmente, continuar durante 4 semanas hasta dos años o más, tal como 4, 6, 8, 12, 16, 26, 32, 40, 52, 63, 68, 78 o 104 semanas. De manera alternativa, si los síntomas están en remisión o mejoran de forma general, la dosificación se puede mantener en una cantidad menor que el máximo. Si los cálculos renales reaparecen o los síntomas de PH1 empeoran, la primera pauta posológica se puede reanudar hasta que se observe una mejora, y la segunda pauta posológica se puede implementar nuevamente. Este ciclo se puede repetir varias veces según sea necesario.

VI. Ejemplos

[0108] Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos a continuación:

aq	acuoso
bs	singulete ancho
CD ₃ OD	metanol-d ₄
CDCl ₃	cloroformo-d
conc.	concentrado
CuSO ₄	sulfato de cobre(II)
CV	volumen de cartucho
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletiloamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Eq.	equivalente
Et ₂ O	dietiléter
EA	etilacetato
EtOAc	etilacetato
h	hora(s)
Hex	hexanos

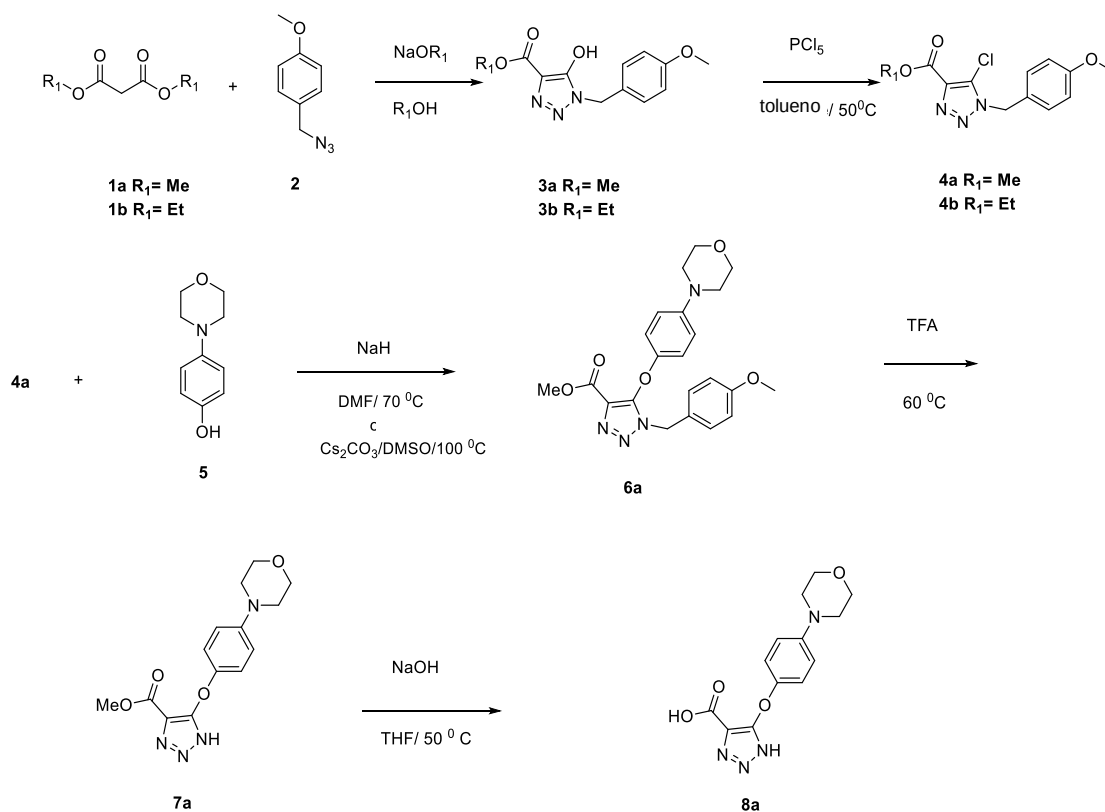
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LRMS	espectro de masas de baja resolución
M	molar
MeOH	metanol
min	minuto(s)
NaCl	cloruro de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
PMB	parametoxibenzilo
RBF	matraz de fondo redondo
rt	temperatura ambiente
t _R	tiempo de retención
satd.	saturado
SiO ₂	gel de sílice
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina.

[0109] Los compuestos de esta invención se pueden preparar en vista de la memoria usando los pasos que los expertos en la técnica en general conocen. Esos compuestos se pueden analizar mediante métodos conocidos, incluidos a mero título enunciativo LC-MS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y NMR (resonancia magnética nuclear). Se debe comprender que las condiciones específicas que se muestran a continuación son solo ejemplos, y no tienen la intención de limitar el alcance de las condiciones que se pueden usar para crear los compuestos de esta invención. En su lugar, esta invención también incluye condiciones que serán aparentes para los expertos en la técnica en vista de esta memoria para crear los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todas las variables en los siguientes ejemplos son como se definen en el presente documento.

[0110] Se registraron los valores de LRMS en Waters micromass ZQ usando una inyección directa de las muestras en metanol o acetonitrilo. Se llevó a cabo la HPLC analítica en Waters alliance usando Agilent, Zorbax-SB-CN, 3,5 µm, 4,6 × 150 mm, fase móvil, acetonitrilo en agua (0 a 100%) contiene amortiguador de acetato de amonio; tasa de flujo, 1,5 mL/min, tiempo de ejecución, 20 min].

Ejemplo 1. Preparación de ácido 5-(4-morfolinofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8a).

[0111] Paso 1: Metilo 5-hidroxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3a). El compuesto del título **3a** se preparó según se describe para el análogo de éster de etilo **3b** consulte: D. R. Buckle et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 627 (1982). A MeOH (26 mL) se añadió, con respecto a las porciones, sodio (0,348 g, 15,1 mmol) seguido de malonato de dimetilo **1a** (2 g, 15,1 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de PMB-azida **2** (2,47 g, 15,1 mmol) en MeOH (3 mL) gota a gota a la mezcla anterior. La mezcla se calentó cuidadosamente a 75 °C durante 18 horas (coloración amarilla/marrón clara). Después de que se evaporó el metanol, se añadieron 20 mL de agua a la mezcla y se enfrió con un baño de agua helada y el pH establecido en aproximadamente 2 usando 1 M de HCl (15 mL). Se formó un sólido más un sólido ceroso y la mezcla se agitó en un baño de hielo. La mezcla se sometió a ondas sonoras durante una hora, luego se agitó nuevamente en un baño de hielo para obtener una mezcla en la parte inferior del matraz. Se decantó el agua y se añadió más agua a la mezcla seguido de la decantación.



A la mezcla anterior se añadió EtOAc hasta que la disolución total seguida de evaporación en presión reducida. Al sólido resultante se añadió hexano seguido de EtOAc para proporcionar un sólido cremoso que se filtró en un papel para obtener un compuesto del título **3a** como un sólido blanco (1,50 g, 5,69 mmol) (38%). NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, 8,4 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

[0112] Paso 2: Metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (4a). El compuesto del título **4a** se preparó según se describe para el análogo de éster de etilo **4b**. Consulte: D. R. Buckle et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 627 (1982). A una mezcla de metilo 5-hidroxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **3a** del paso 1 (674 mg, 2,46 mmol) en tolueno (7 mL) que se coevaporó con tolueno se añadió pentacloruro de fosfato (577 mg, 2,77 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40°C hasta la disolución completa (solución transparente). Luego se evaporó el tolueno y la mezcla se extrajo con EtOAc y NaHCO_3 aq. La fase orgánica se recopiló, se secó sobre sulfato de

sodio, se filtró y se evaporó y el aceite amarillo resultante se usó como tal para el siguiente paso asumiendo el rendimiento cuantitativo (720 mg).

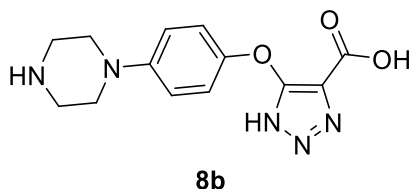
[0113] Paso 3: Metilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-morfolinofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (6a). Se añadió hidruro de sodio al 60% (102 mg, 2,56 mmol) a 4-morfolin-4-il-fenol **5** (458 mg, 2,56 mmol) en DMF (6 mL). Después de un período de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** del paso 2 (720 mg, 2,56 mmol) en DMF. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante dos días (TLC 50/50 EA en hexano). La mezcla se extrajo con EtOAc-agua, la fase orgánica se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se recopiló y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice con el 10% de EtOAc en hexano a 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título **6a** (240 mg, 0,566 mmol) (22%)s. NMR de H^1 (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 4H), 6,85 – 6,78 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 9H), 3,63 (s, 3H), 3,11 – 2,99 (m, 4H). MS: ES+446,86 (M+23)

[0114] Paso 4: Metilo 5-(4-morfolinofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato 7a. A una solución de metilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-morfolinofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **6a** del paso 3 (240 mg, 0,566 mmol) en TFA (5 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hr y se dejó a rt durante 18 horas. La mezcla se extrajo con bicarbonato de sodio saturado de EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 24 g de gel de sílice con hexano a 100% de EtOAc para proporcionar el compuesto del título **7a** (160 mg, 0,526 mmol) (93%). NMR de H^1 (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,19 – 7,05 (m, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,10 (m, 4H). MS: ES+304,9 (M+1).

[0115] Paso 5: ácido 5-(4-Morfolinofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico 8a. A una solución de metil 5-(4-morfolinofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **7a** del paso 4 (160 mg, 0,52 mmol) en THF (4 mL) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (1,57 mL, 1,57mmol). Se calentó la reacción a 50 °C por un día. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc-THF y 1 M de HCl, la fase orgánica se recopiló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 12 g de gel de sílice con EtOAc a 5% de MeOH en EA, luego, 1% de ácido fórmico 10% de MeOH en EtOAc. Se evaporaron las

fracciones deseadas y se añadió EA al sólido resultante seguido de filtración para proporcionar el compuesto del título **8a** (19 mg, 0,065 mmol) (12%). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,95 (2d, J = 9,2 Hz, 4H), 3,82 – 3,64 (m, 4H), 3,09 – 2,92 (m, 4H). MS: ES+288,88(M+1)

Ejemplo 2. Preparación de ácido 5-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8b).



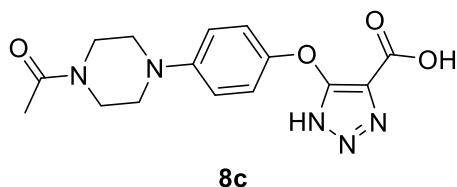
[0116] Paso 1: tert-Butilo 4-(4-((1-(4-metoxibenzil)-4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato (6b). Se añadió hidruro de sodio al 60% (142 mg, 3,55mmol) a 1-Boc-4-(4-hidroxi-fenil)-piperazina (988 mg, 3,55mmol) en DMF (9 mL). Después de un período de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** (1000 mg, 3,55 mmol) en DMF. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante dos días (TLC 50/50 de EtOAc en hexano). La mezcla se extrajo con EtOAc-agua, la fase orgánica se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice con el 10% de EtOAc en hexano a 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título **6b** (160 mg, 0,305 mmol) (9%). NMR de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 4H), 6,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,76 y 3,74 (2s, 6H), 3,57 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 1,64 – 1,25 (s, 9H).

[0117] Paso 2: Metilo 5-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (7b). A una solución de tert-butilo 4-(4-((1-(4-metoxibenzil)-4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato **6b** del paso 1 (160 mg, 0,305 mmol) en TFA (5 mL) se calentó a 60 °C durante 2 hr y se dejó a rt durante 2 hr. La mezcla se evaporó y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado de EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 12 g de gel de sílice con EtOAc a 70% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título **7b** (30 mg,

0,99 mmol) (32%). NMR de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 24H), 3,89 (m, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,04 (m, 4H).

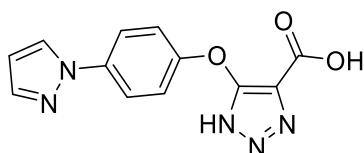
[0118] Paso 3: ácido 5-(4-(Piperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8b). A una solución de metilo 5-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **7b** (30 mg, 0,10 mmol) en THF (4 mL) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (0,3 mL, 0,3 mmol). Se calentó la reacción a 55 °C durante 18 horas. El THF se evaporó y la mezcla de reacción se acidificó con 1 M de HCl hasta un pH 7. Se formó un sólido y se filtró. Se trató al filtrado con EtOAc tibio y agua tibia. El EtOAc no contenía material y el agua se evaporó para proporcionar un sólido blanco. Al sólido se añadió agua y el agua decantada para eliminar las sales. Se secó el sólido en una bomba al vacío para proporcionar el compuesto del título **8b**. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,83 (s, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,89 (m, 4H).

Ejemplo 3. Preparación de ácido 5-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8c).



[0119] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1y 2** excepto que se purificó primero en una columna de fase inversa de 40 g de gel de sílice C18 isocrático al 1% de TFA en agua al 100% de ACN (el compuesto se eluye en 15% de ACN) seguido de purificación en 12 g de gel de sílice con el 100% de EtOAc a 20% de MeOH (que contiene 1% de ácido fórmico) en EtOAc. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 4. Preparación de ácido 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8d).



8d

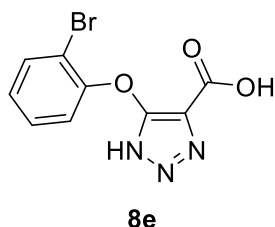
[0120] Paso 1: etilo 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (6d). En un tubo de sellado, se añadió carbonato de cesio (220 mg, 675 μ mol) a una mezcla agitada de 4-(1H-pirazol-1-il)fenol (100 mg, 0,624 mmol) en DMSO (1,0 mL) a temperatura ambiente y en una atmósfera de argón. Después de agitar durante un período de 5 minutos, se añadió una solución de etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b** (230 mg, 0,700 mmol). El recipiente de vidrio se selló firmemente y la mezcla se calentó a 100 °C durante un período de 18 horas. Después de enfriarse a rt, se añadieron agua, salmuera y EtOAc a la mezcla de reacción. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto crudo se extrajo en DCM y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con DCM a 100% de EtOAc para proporcionar etilo 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (157 mg, 54%). NMR de H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 – 4,13 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,16 – 1,07 (m, 3H).

[0121] Paso 2: etilo 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (7d). El compuesto del título se preparó a partir de etilo 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **6d** según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2**. NMR de H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 1,36 – 1,29 (m, 3H). MS: ES+ 300.1(M+1).

[0122] Paso 3: ácido 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8d). El compuesto del título se preparó a partir de etilo 5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **7d** según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2**. NMR de H^1 (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 15,25 (brs, 1H), 13,26

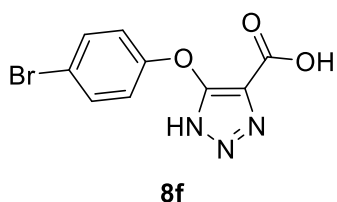
(brs, 1H), 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,57 – 6,47 (m, 1H). MS: ES+ 272.0(M+1).

Ejemplo 5. Preparación de 5-(2-bromofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-ácido carboxílico (8e).



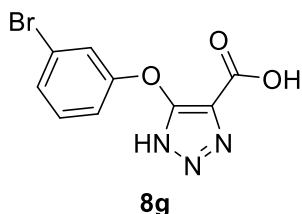
[0123] El compuesto se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b**. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,31(m, 1H), 7,07 (m, 2H). MS: ES-283,95 (M-1).

Ejemplo 6. Preparación de ácido 5-(4-bromofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8f).



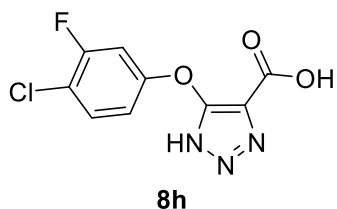
[0124] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **1** y **2** usando ya sea etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b** o metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a**. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,53 (m, 2H), 7,04 (m, 2H). MS: ES-255,93 (M-1).

Ejemplo 7. Preparación de ácido 5-(3-bromofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8g).



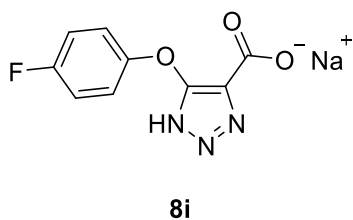
[0125] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 1 y 2 usando etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 1H). MS: ES-283,12 (M-1).

Ejemplo 8. Preparación de ácido 5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8h).



[0126] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 1 y 2 usando etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b**, excepto anisol (20 eq. se usó en el paso de la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 6,97 – 6,92 (m, 1H).

Ejemplo 9. Preparación de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico sal de sodio (8i).



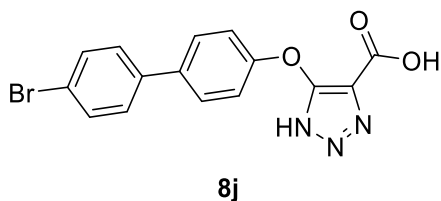
[0127] Paso 1: Metilo 5-(4-fluorofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato. A una solución de metil 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4a**, 0,16 g, 0,569 mmol) en THF (5 mL) se añadieron CS_2CO_3 (0,556 g, 1,707 mmol) y 4-fluorofenol (0,095 g, 0,853 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 mL $\times$ 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de

columna (21% de acetato de etilo en n-hexano) que dio como resultado metilo 5-(4-fluorofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0,063 g, 0,176 mmol). MS: ES+ 380 (M+1).

[0128] Paso 2: Metilo 5-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato. Se llevó a cabo la desprotección como para el ejemplo 1, paso 4, lo que dio como resultado metilo 5-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato.

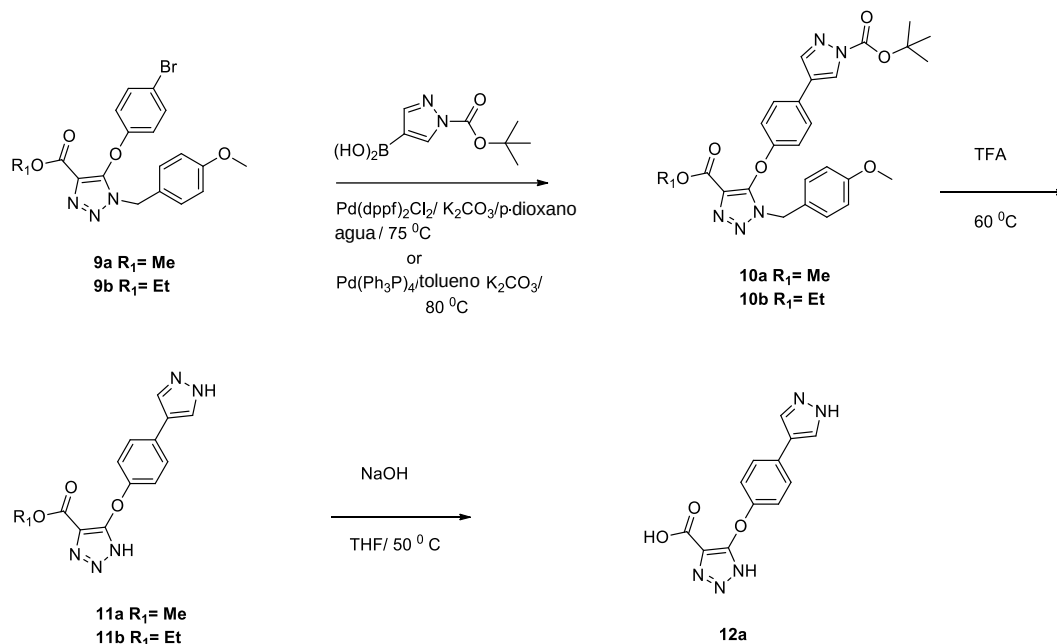
[0129] Paso 3: ácido 5-(4-Fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico Na sal 8i. A una solución agitada de metilo 5-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0,045 g, 0,189 mmol) en THF:agua (4:1, 1,5 mL) se añadió NaOH (0,009 g, 0,208 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró en presión reducida y el material obtenido se tituló con diclorometano: n-pentano (1:9, 2 mL). El material resultante se secó, y dio como resultado ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico Na sal **8i** (0,045 g, 0,183 mmol). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6,97 – 7,02 (m, 2H), 6,70 – 6,83 (m, 2H); MS: ES+ 224.0 (M+1).

Ejemplo 10. Preparación de ácido 5-((4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8j).



[0130] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 1 y 2 usando etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b**. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 – 7,48 (m, 6H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS: ES-357,69 (M-1).

Ejemplo 11. Preparación de ácido 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12a).

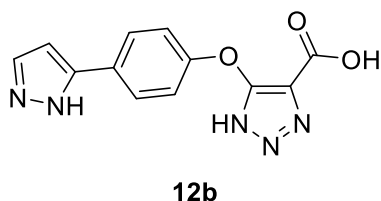


[0131] Paso 1: Metilo 5-(4-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (10a). A una mezcla de metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** preparada según se describe en el ejemplo 6 (300 mg, 0,717 mmol), ácido (1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)borónico (182 mg, 0,861 mmol), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (29 mg, 0,035 mmol), carbonato de potasio (297 mg, 2,15 mmol) en p-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se calentó a 75 °C durante 2 hr. La mezcla se extrajo con EtOAc-agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g con hexano a 100% EtOAc para proporcionar metilo 5-(4-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **10a** (170 mg, 0,340mmol). NMR de H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 3,76(2d, 6H), 1,68 (s, 9H).

[0132] Paso 2: Metilo 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (11a). Una solución de metilo 5-(4-(1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **10a** del paso 1 (170 mg, 0,34 mmol) en TFA (5 mL) se calentó a 60 °C durante 2 hr y se dejó a rt durante 2 hr. La mezcla se evaporó y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado de EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. A la mezcla se añadió metanol para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó con metanol para proporcionar metilo 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **11a** (25 mg, 0,09mmol). El filtrado se purificó en una columna de 12 g de gel de sílice con hexano a 100% de EtOAc (carga con DCM) para proporcionar material adicional 14 mg (0,05 mmol) (41%). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 – 7,41 (d, 2H), 7,34 – 6,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H). MS: ES+285,93 (M+1)

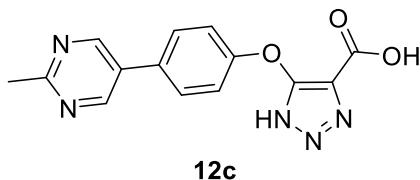
[0133] Paso 3: ácido 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico 12a. A una solución de metil 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato **11a** paso 2 (39 mg, 0,136 mmol) en THF (4 mL) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (0,3 mL, 0,41 mmol). Se calentó la reacción a 55 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc seguido de la adición de 1 M de HCl 1 M. El compuesto permanece en agua, por lo tanto, el agua se evaporó para proporcionar un sólido blanco. Al sólido se añadió 1 mL de agua y el agua decantada para eliminar las sales. Esta operación se repitió una segunda vez. El material se secó sobre una bomba al vacío para proporcionar ácido 5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **12a** (10 mg, 0,05 mmol) (27%) como un sólido blanco. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo 12. Preparación de ácido 5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12b).



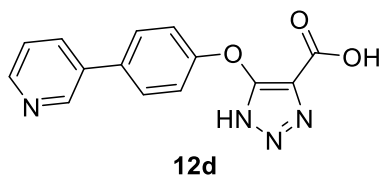
[0134] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (2s, 2H). MS: ES-269,90 (M-1).

Ejemplo 13. Preparación de ácido 5-(4-(2-metilpirimidin-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12c).



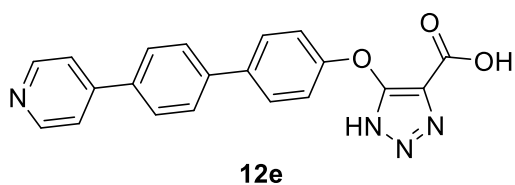
[0135] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H). MS: ES-295,78 (M-1).

Ejemplo 14. Preparación de ácido 5-(4-(piridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12d).



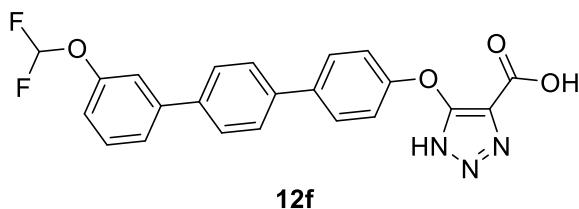
[0136] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** como material inicial y $Pd(f_3P)_4$ en tolueno- 1M K_2CO_3 en condiciones de 80 °C para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,04 (m, 2H).

Ejemplo 15. Preparación de ácido 5-((4'-(piridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12e).



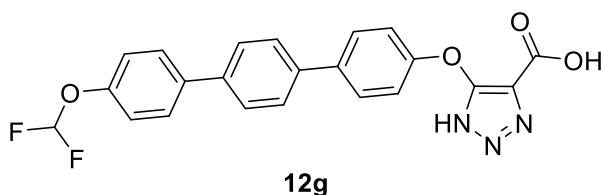
[0137] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de éster de etilo de PMB protegido de Ejemplo **10**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 – 7,66 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS: ES+ 358.90 (M+1).

Ejemplo 16. Preparación de ácido 5-((3''-(difluorometoxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12f).



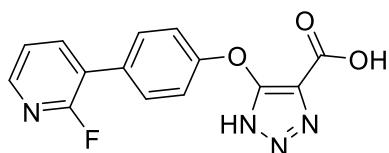
[0138] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de éster de etilo de PMB protegido de Ejemplo **10**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 – 7,68 (m, 6H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (t, J = 61,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 3H). MS:ES+ 423.99 (M+1).

Ejemplo 17. Preparación de ácido 5-((4''-(difluorometoxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12g).



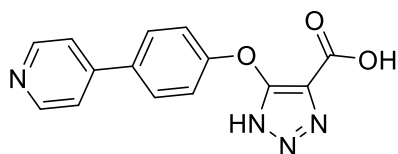
[0139] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de éster de etilo de PMB protegido de Ejemplo **10**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 – 7,67 (m, 8H), 7,29 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS: ES-422,00 (M-1).

Ejemplo 18. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12h).

**12h**

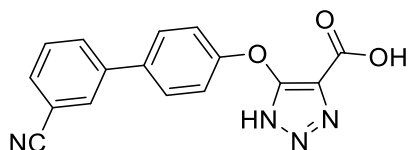
[0140] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** como material inicial y K_3PO_4 como una base para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (600 MHz, DMSO) δ 15,29 (brs, 1H), 13,22 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). MS: ES-298,9 (M-1).

Ejemplo 19. Preparación de ácido 5-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12i).

**12i**

[0141] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** como material inicial y K_3PO_4 como una base para la reacción de acoplamiento cruzado.: NMR de H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ 15,44 (brs, 1H), 13,27 (brs, 1H), 8,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H). MS: ES-280,8 (M-1).

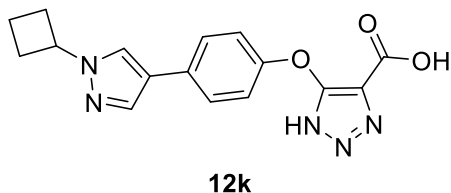
Ejemplo 20. Preparación de ácido 5-((3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12j).

**12j**

[0142] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-

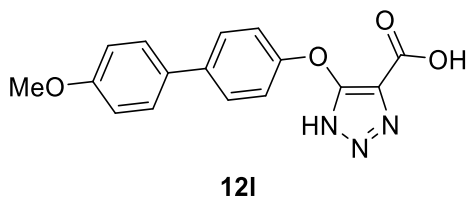
carboxilato **9a** como material inicial y $\text{Pd}(\text{f}_3\text{P})_4$ para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (600 MHz, acetona- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 3H), 7,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). MS: ES-305,0 (M-1).

Ejemplo 21. Preparación de ácido 5-(4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12k).



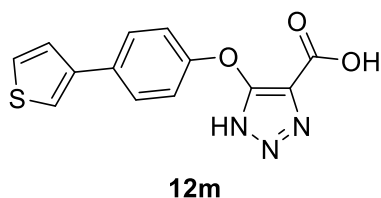
[0143] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial y los ésteres de boronato para la reacción Suzuki. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 22. Preparación de ácido 5-((4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12l).



[0144] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 – 7,52 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H). MS: ES-310 (M-1).

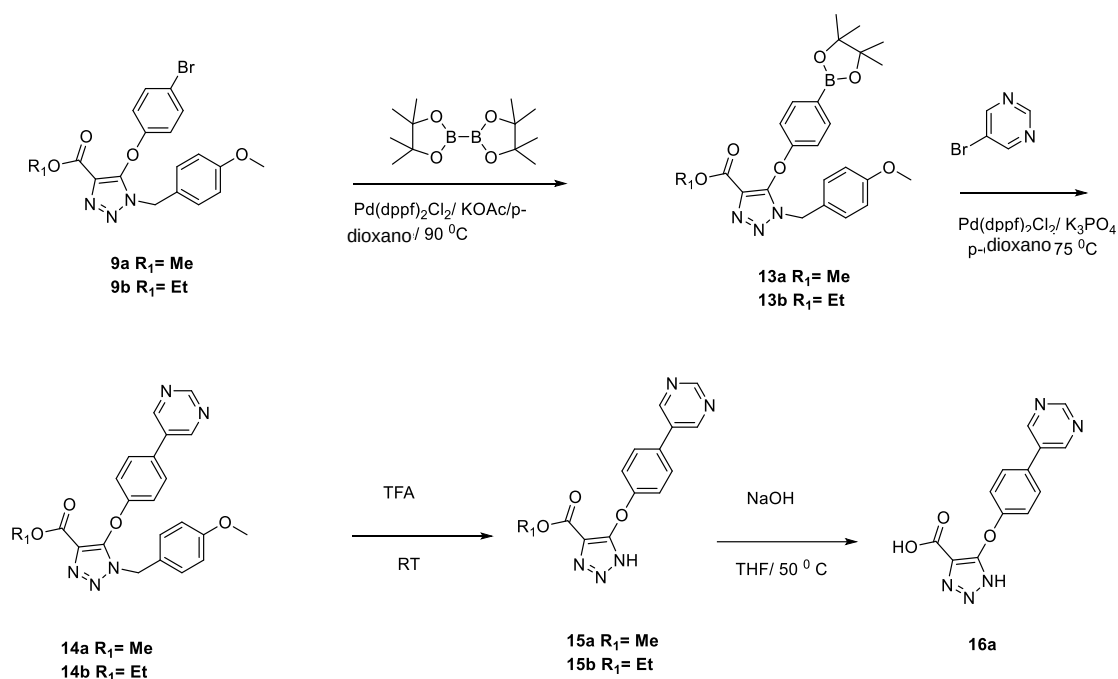
Ejemplo 23. Preparación de ácido 5-(4-(tiofen-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12m).



[0145] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial excepto anisol (20 eq.) se usó en el paso de la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (dd, $J = 2,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 5,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). MS: ES-286 (M-1).

Ejemplo 24. Preparación de ácido 5-(4-(pirimidin-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16a).

[0146] Paso 1: Etilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (13b). Se desgasificó una mezcla de etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** (3,00 g, 6,94 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,85 g, 7,29 mmol), acetato de potasio (1,36 g, 13,90 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (283 mg, 0,334 mmol) en dioxano (50 mL) y se agitó a 90 °C. Después de un período de 18 h, se añadieron bis(pinacolato)diboron (0,352 g, 1,39 mmol), acetato de potasio (0,272 g, 2,78 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ y p-dioxano (5 mL) adicionales y la mezcla se desgasificó. Después de un período de 4 hr, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con etilacetato. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 80 g de gel de sílice usando 100% de hexano a 60% de acetato de etilo en hexano para obtener etilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

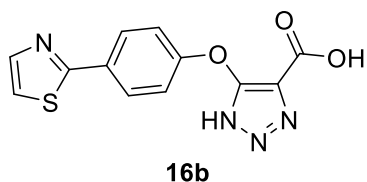


il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **13b** (2,50 g, 5,21 mmol) (75%). NMR de H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,75 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,76 (m, 3H), 1,35 (m, 12H), 1,14 (m, 3H).

[0147] Paso 2: Etilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(pirimidin-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (14b). El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** paso 1 excepto K_3PO_4 se usó como una base. NMR de H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,68 – 8,54 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS: ES+ 453.87 (M+1).

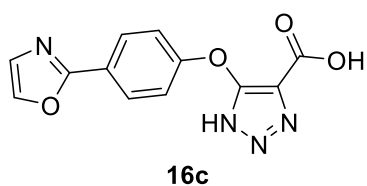
[0148] Paso 3: ácido 5-(4-(pirimidin-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16a). El compuesto del título se preparó a partir de etil 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(pirimidin-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **14b** según se describe en el Ejemplo **11** paso 2 y paso 3 excepto la reacción de TFA se ejecutó a rt. NMR de H^1 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,69 (dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H). MS: ES-281,86 (M-1).

Ejemplo 25. Preparación de ácido 5-(4-(tiazol-2-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16b).



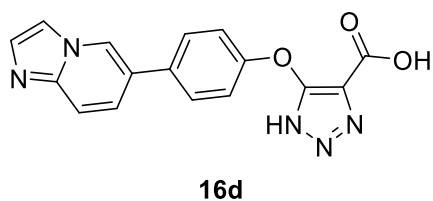
[0149] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **24** usando K_2CO_3 como una base para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS: ES-286,96 (M-1).

Ejemplo 26. Preparación de ácido 5-(4-(oxazol-2-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16c).



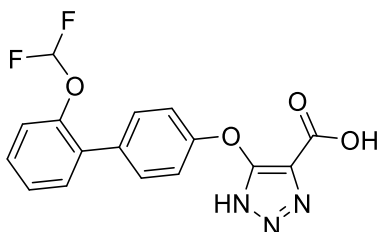
[0150] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **24** usando K_2CO_3 como una base para la reacción de acoplamiento cruzado y la desprotección de PMB se llevó a cabo a 50 °C. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Ejemplo 27. Preparación de ácido 5-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16d).



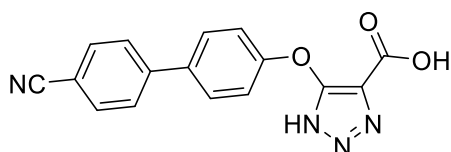
[0151] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **26**. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 – 7,79 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

Ejemplo 28. Preparación de ácido 5-((2'-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16e).

**16e**

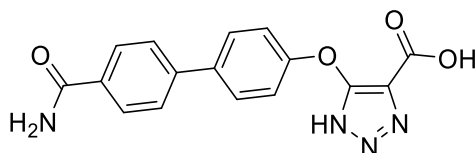
[0152] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 26. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO) δ 7,48 – 7,39 (m, 4H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 3H). MS: ES+ 369,98 (M+1).

Ejemplo 29. Preparación de ácido 5-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12n).

**12n**

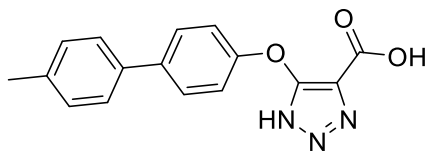
[0153] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** como material inicial y $Pd(f_3P)_4$ en tolueno- 1M K_2CO_3 en condiciones de 80 °C para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,19 (m, 2H). MS: ES-305,1 (M-1).

Ejemplo 30. Preparación de ácido 5-((4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12o).

**12o**

[0154] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** como material inicial y $Pd(f_3P)_4$ en tolueno- 1M K_2CO_3 en condiciones de 80 °C para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,14 (m, 2H). MS: ES-323,8 (M-1).

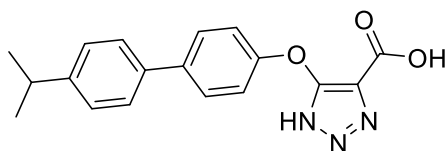
Ejemplo 31. Preparación de ácido 5-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12p).



12p

[0155] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

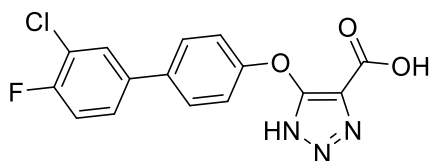
Ejemplo 32. Preparación de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12q).



12q

[0156] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS: ES-322,07 (M-1).

Ejemplo 33. Preparación de ácido 5-((3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12r).

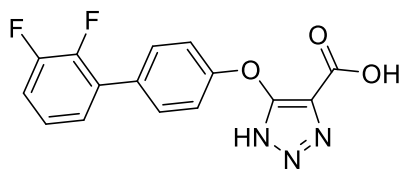


12r

[0157] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato

9b como material inicial excepto anisol (20 eq.) se usó en el paso de la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H). MS: ES-331,98 (M-1).

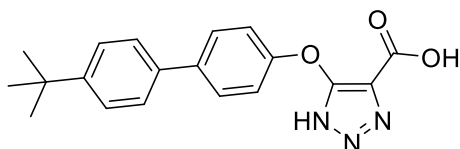
Ejemplo 34. Preparación de ácido 5-((2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12s).



12s

[0158] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial excepto anisol (20 eq.) se usó en el paso de la desprotección. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (m, 2H), 7,46 – 7,24 (m, 3H), 7,20 – 7,15 (m, 2H). MS: ES-1 315,99 (M-1).

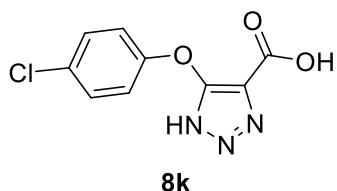
Ejemplo 35. Preparación de ácido 5-((4'-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12t).



12t

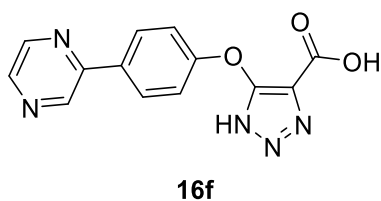
[0159] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial excepto anisol (20 eq.) se usó en el paso de la desprotección. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 36. Preparación de ácido 5-(4-clorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8k).



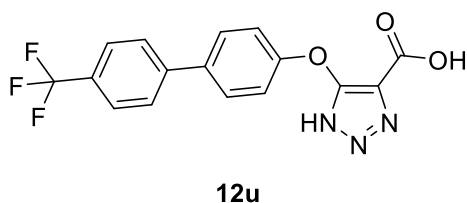
[0160] Se preparó el compuesto según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 – 7,28 (m, 2H), 7,15 – 7,00 (m, 2H). MS: ES-237,99 (M-1).

Ejemplo 37. Preparación de ácido 5-(4-(pirazin-2-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16f).



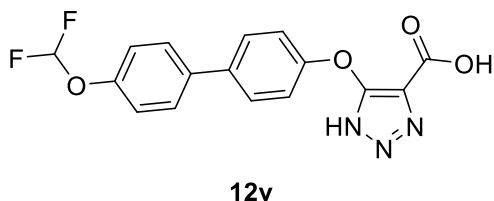
[0161] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **24** usando K_2CO_3 como una base para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H). MS: ES-281,86 (M-1).

Ejemplo 38. Preparación de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12u).



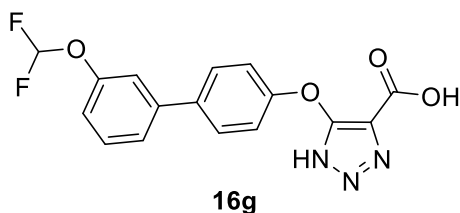
[0162] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H). MS: ES+ 349.96 (M+1).

Ejemplo 39. Preparación de ácido 5-((4'-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12v).



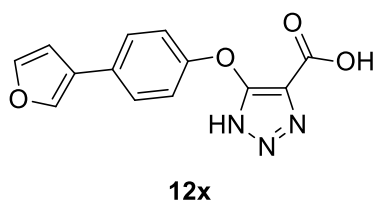
[0163] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS: ES-345,93 (M-1).

Ejemplo 40. Preparación de ácido 5-((3'-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16g).



[0164] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **24** usando K_2CO_3 como una base para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 3H). m/z 345,79 (M-1).

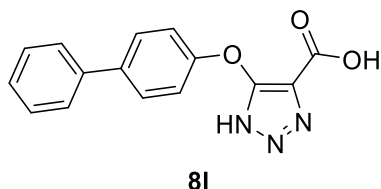
Ejemplo 41. Preparación de ácido 5-(4-(furan-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12x).



[0165] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando etilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9b** como material inicial y la adición de anisol para la desprotección de PMB.

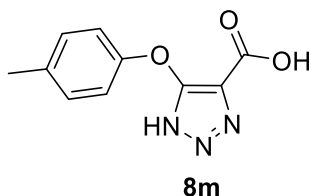
NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H).

Ejemplo 42. Preparación de ácido 5-([1,1'-bifenil]-4-iloxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8l).



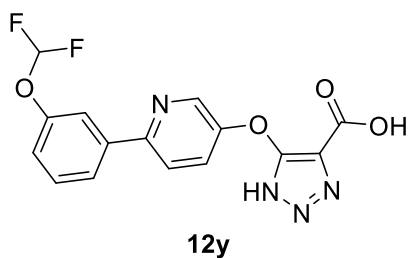
[0166] El compuesto se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 – 7,60 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 2H), 7,34 (dt, J = 9,2, 4,3Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H).

Ejemplo 43. Preparación de ácido 5-(p-toliloxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8m).



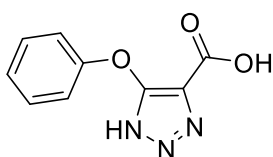
[0167] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 44. Preparación de ácido 5-((6-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12y).



[0168] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** excepto usando etilo 5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato para la reacción de acoplamiento cruzado. El etilo 5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato se preparó según se describe en el Ejemplo **6** de etilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4b** y 6-cloropiridin-3-ol. Para la desprotección de PMB se añadió anisol a la mezcla de reacción. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H). MS : ES+349,10 (M+1).

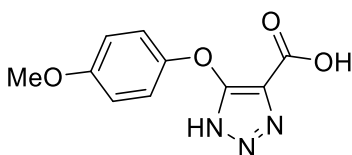
Ejemplo 45. Preparación de ácido 5-fenoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8n).



8n

[0169] El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(4-clorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **8k** del Ejemplo **36** mediante el tratamiento con Pd/C en MeOH bajo 1 atm de hidrógeno. El éster de metilo resultante se hidrolizó según se describe en el ejemplo **1** y **2**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H). MS: ES-204,08 (M-1).

Ejemplo 46. Preparación de ácido 5-(4-metoxifenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8o).

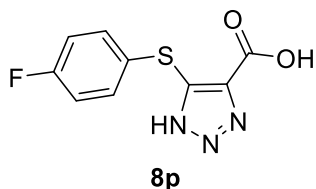


8o

[0170] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz,

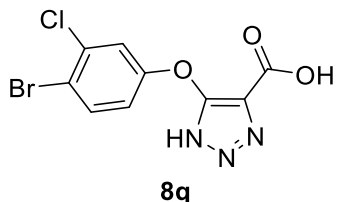
DMSO-d₆) δ 7,07 – 7,00 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 3,72 (s, 3H). MS: ES+ 258.07 (M+1).

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



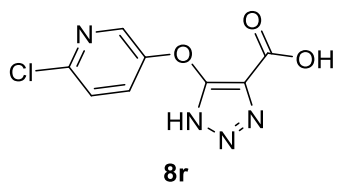
[0171] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando 4-fluorotiofenol para la adición en metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (s, 2H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H). MS: ES+ 262.03 (M+1).

Ejemplo 48. Preparación de ácido 5-(4-bromo-3-clorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8q).



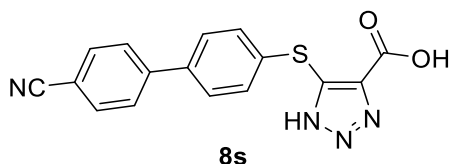
[0172] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H). MS: ES-315,86 (M-1).

Ejemplo 49. Preparación de ácido 5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8r).



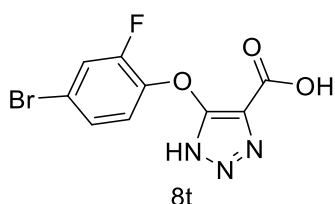
[0173] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). MS: ES+241,08 (M+23).

Ejemplo 50. Preparación de ácido 5-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8s).



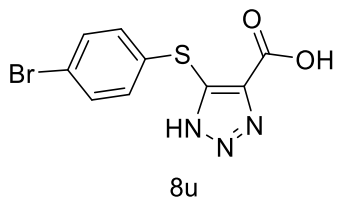
[0174] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando 4'-mercapto-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo para la adición en metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (q, $J = 8,6$ Hz, 4H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H). MS: ES-320,87 (M-1).

Ejemplo 51. Preparación de ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8t).



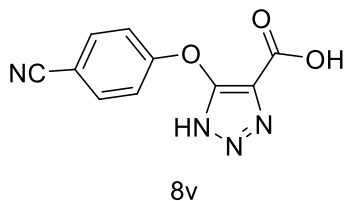
[0175] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs_2CO_3 /DMF para la adición de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (dd, $J = 10,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS: ES+323,99 (M+23).

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



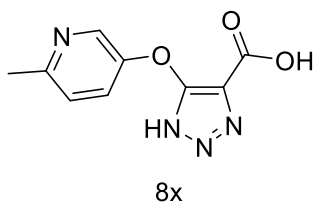
[0176] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando 4-bromotiofenol para la adición en metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS: ES + 321,95 (M+23).

Ejemplo 53. Preparación de ácido 5-(4-cianofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8v).



[0177] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando CS_2CO_3 /DMF para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS: ES-229,03(M-1).

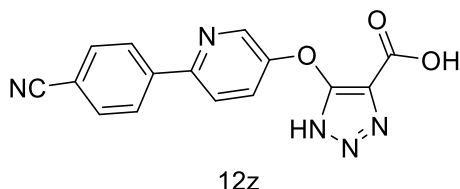
Ejemplo 54. Preparación de ácido 5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8x).



[0178] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-

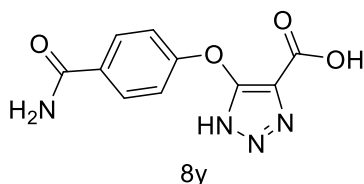
carboxilato **4a**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). MS: ES+221,18(M+1).

Ejemplo 55. Preparación de ácido 5-((6-(4-cianofenil)piridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12z).



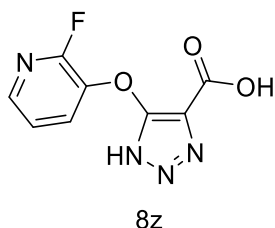
[0179] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8r** para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (m, 1H). MS: ES-306,08 (M-1).

Ejemplo 56. Preparación de ácido 5-(4-carbamoylfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8y).



[0180] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs_2CO_3 /DMF para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H). MS: ES-247,00 (M-1).

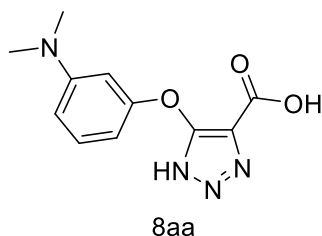
Ejemplo 57. Preparación de ácido 5-((2-fluoropiridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8z).



[0181] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-

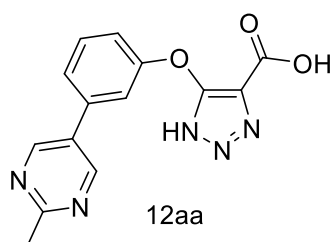
carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32, (m, 1H). MS: ES+ 225.14 (M+1).

Ejemplo 58. Preparación de ácido 5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8aa).



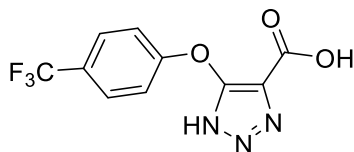
[0182] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,07 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,85 (s, 6H). MS: ES-247,11 (M-1).

Ejemplo 59. Preparación de ácido 5-(3-(2-metilpirimidin-5-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aa).



[0183] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8g** para la reacción de acoplamiento cruzado. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H). MS: ES+ 298.19 (M+1).

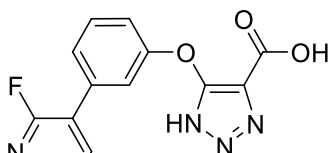
Ejemplo 60. Preparación de 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-ácido carboxílico (8ab).



8ab

[0184] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). MS: ES-272,01 (M-1).

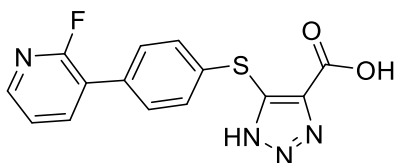
Ejemplo 61. Preparación de ácido 5-(3-(2-fluoropiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ab).



12ab

[0185] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8g** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB NMR de H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 1H), 7,46 (ddd, $J = 10,4, 7,0, 4,9$ Hz, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H). . MS: ES+ 301.18 (M+1).

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

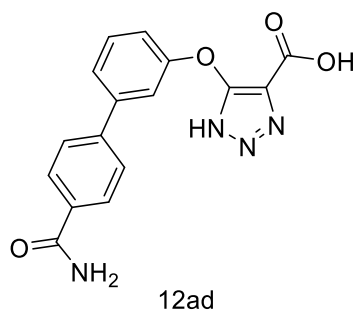


12ac

[0186] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8u** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27

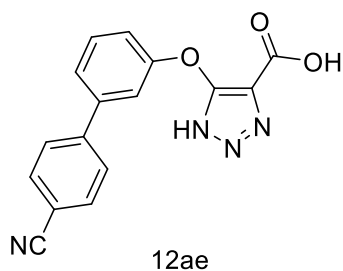
– 8,22 (m, 1H), 8,19 – 8,06 (m, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 1H). MS: ES-315,04 (M- 1).

Ejemplo 63. Preparación de ácido 5-((4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ad).



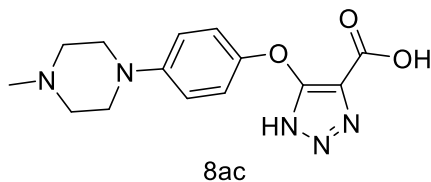
[0187] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8g** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H). MS: ES+ 325.20 (M+1).

Ejemplo 64. Preparación de ácido 5-((4'-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ae).



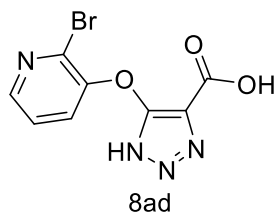
[0188] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8g** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (m, 4H), 7,59 – 7,40 (m, 3H), 7,13 – 7,03 (m, 1H). MS: ES-305,15 (M-1).

Ejemplo 65. Preparación de ácido 5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ac).



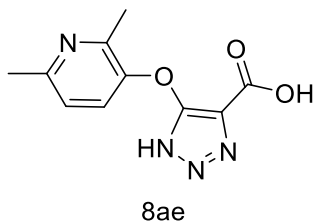
[0189] Al metilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0,280, 0,661 mmol) (producto intermedio de **8b**) en THF (3 mL) y ácido acético (0,6mL) se añadió formaldehído en solución de agua (177 uL, 2,18 mmol). Después de un período de 30 min, se añadió el triacetoxiborohidruro (150 mg, 0,708 mmol) con respecto a las porciones. Después de un período de 15 min, la mezcla de reacción se extrajo con EA y NaHCO₃, se recolectó EA, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 40 g con DCM a 10% de MeOH en DCM (carga con DCM/MeOH) para proporcionar metilo 1-(4-metoxibenzil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0,200 g, 0,457 mmol). Según se describe para el ejemplo **8b** después de la desprotección e hidrólisis, se obtuvo el compuesto del título (0,214, 0,693 mmol). NMR de H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,05 (m, 4H), 3,34 (s, 8H), 2,96 (s, 3H). MS: ES⁺ 304.24 (M+1).

Ejemplo 66. Preparación de ácido 5-((2-bromopiridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ad).



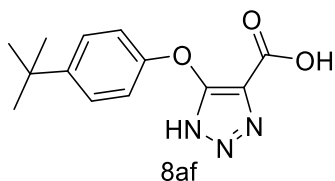
[0190] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs₂CO₃/DMF para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1,4,6 Hz, 1H). MS: ES⁺ 283.95 (M+1).

Ejemplo 67. Preparación de ácido 5-((2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ae).



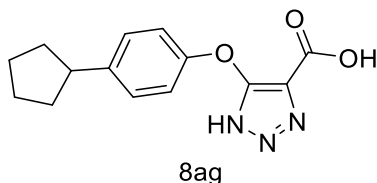
[0191] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). MS: ES+ 234.07 (M+1).

Ejemplo 68. Preparación de ácido 5-(4-(tert-butil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8af).



[0192] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ y anisol para la desprotección de PMB. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,25 (s, 9H). MS: ES+ 262.20 (M+1).

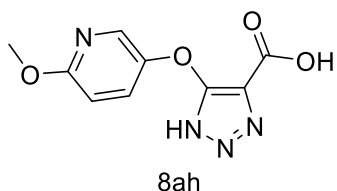
Ejemplo 69. Preparación de ácido 5-(4-ciclopentilfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ag).



[0193] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ y anisol para la desprotección de PMB.

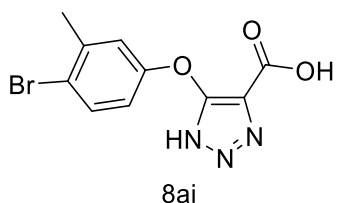
NMR de H^1 (400 MHz, DMSO) δ 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,05 – 2,80 (m, 1H), 2,14 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 1,58 – 1,33 (m, 2H). MS:ES-272,20 (M-1).

Ejemplo 70. Preparación de ácido 5-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ah).



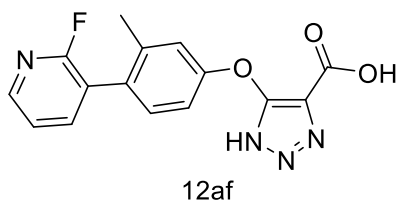
[0194] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs_2CO_3 /DMF para la adición del derivado de fenol y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS: ES-235,14 (M-1).

Ejemplo 71. Preparación de ácido 5-(4-bromo-3-metilfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ai).



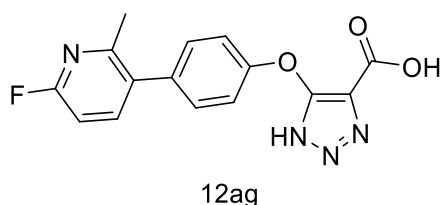
[0195] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a**. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 2,34 (s, 3H). . MS: ES+ 256 (M+1-44).

Ejemplo 72. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-3-il)-3-metilfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12af).



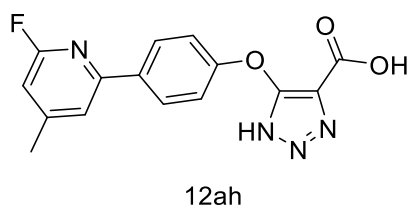
[0196] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8ai** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,05 – 7,76 (m, 1H), 7,65 – 7,31 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H). MS: ES+ 271 (M+1-44).

Ejemplo 73. Preparación de ácido 5-(4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ag).



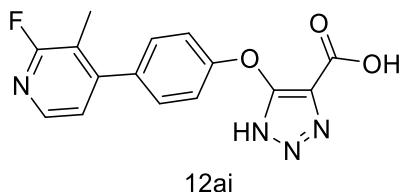
[0197] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). MS: ES-313,18 (M-1).

Ejemplo 74. Preparación de ácido 5-(4-(6-fluoro-4-metilpiridin-2-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ah).



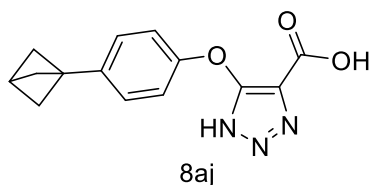
[0198] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 – 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). . MS: ES+315,20 (M+1).

Ejemplo 75. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ai).



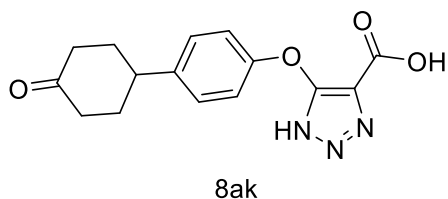
[0199] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,19– 7,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). ES+315,20 (M+1).

Ejemplo 76. Preparación de ácido 5-(4-(3-biciclo[1,1,1]pentan-1-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8aj).



[0200] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,08 (m, 2H), 7,09 – 6,89 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,07 (s, 6H). MS:ES+ 272.14 (M+1).

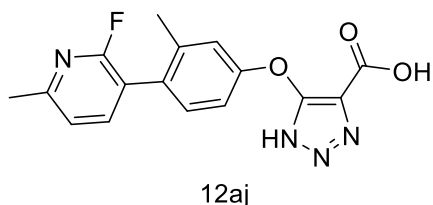
Ejemplo 77. Preparación de ácido 5-(4-(4-oxociclohexil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ak).



[0201] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs_2CO_3 /DMF y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz,

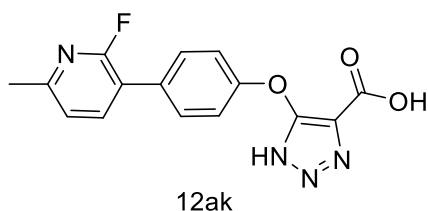
2H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,29 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,75 (m, 2H). MS: ES-300,13 (M-1).

Ejemplo 78. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-metilfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aj).



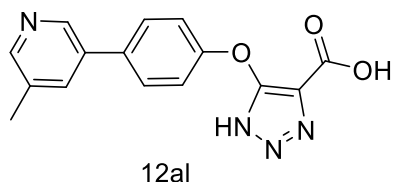
[0202] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8ai** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (dd, $J = 10,2, 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS: ES+ 329.20 (M+1).

Ejemplo 79. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ak).



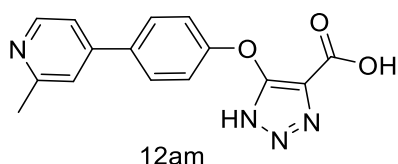
[0203] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (dd, $J = 10,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). MS: ES+ 315.17 (M+1).

Ejemplo 80. Preparación de ácido 5-(4-(5-metilpiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12al).



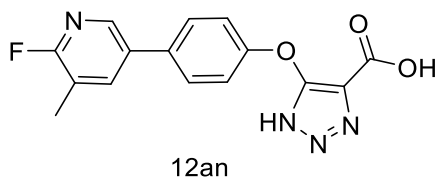
[0204] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H). MS: ES+ 297.24 (M+1).

Ejemplo 81. Preparación de ácido 5-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12am).



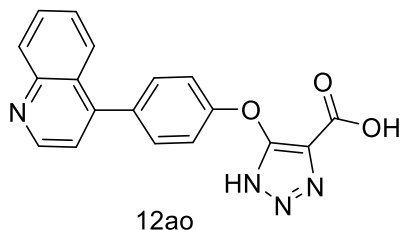
[0205] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,92 (s, mH), 7,78 – 7,63 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H). MS: ES+ 297.24 (M+1).

Ejemplo 82. Preparación de ácido 5-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12an).



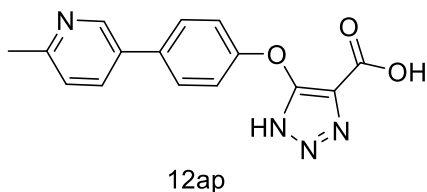
[0206] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). MS: ES+ 315.20 (M+1).

Ejemplo 83. Preparación de ácido 5-(4-(quinolin-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ao).



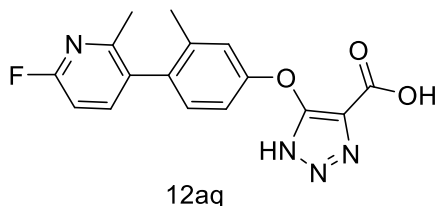
[0207] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,37 – 7,22 (m, 2H). MS: ES-331,19 (M-1).

Ejemplo 84. Preparación de ácido 5-(4-(6-metilpiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ap).



[0208] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,66 – 8,45 (m, 1H), 8,10 – 7,64 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H). MS: ES+ 297.19 (M+1).

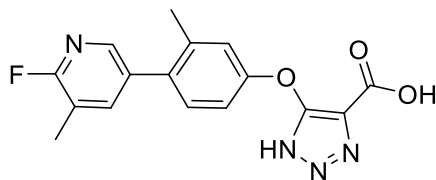
Ejemplo 85. Preparación de ácido 5-(4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-3-metilfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aq).



[0209] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8ai** para la reacción de acoplamiento cruzado

y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,04 – 6,91 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS: ES-327,12 (M-1).

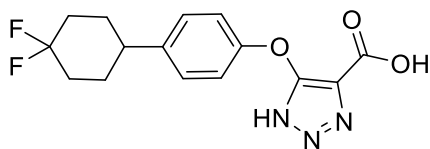
Ejemplo 86. Preparación de ácido 5-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-3-metilfenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ar).



12ar

[0210] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8ai** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ . 7,93 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS: ES-327,18 (M-1).

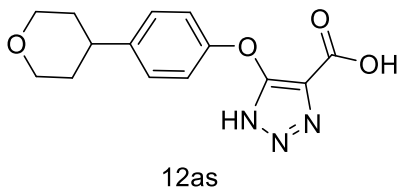
Ejemplo 87. Preparación de ácido 5-(4-(4,4-difluorociclohexil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8al).



8al

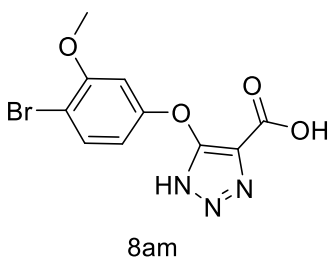
[0211] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs_2CO_3 /DMF y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,29 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,75 (m, 2H). MS: ES+ 324.18 (M+1).

Ejemplo 88. Preparación de ácido 5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12as).



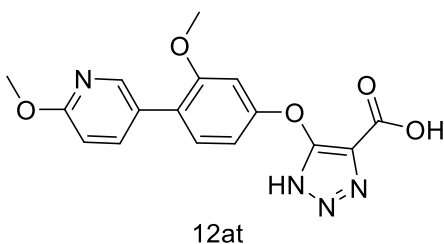
[0212] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado con 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano seguido de hidrogenación a 1 atm con Pd/C en MeOH durante 4 h. Se usó anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 2H), 3,40 (td, J = 11,3, 2,8 Hz, 2H), 2,84 – 2,65 (m, 1H), 1,80 – 1,45 (m, 4H). MS: ES-288,13 (M-1).

Ejemplo 89. Preparación de ácido 5-(4-bromo-3-metoxifenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8am).



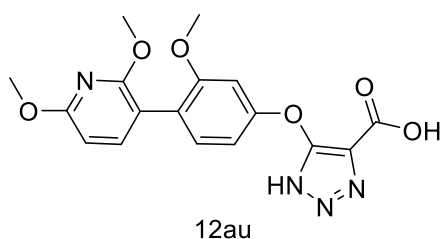
[0213] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). MS: ES+312,01 (M+1)

Ejemplo 90. Preparación de ácido 5-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12at).



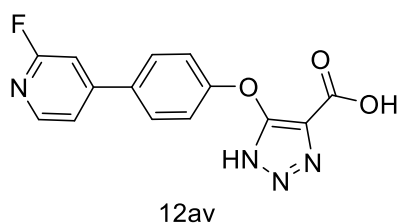
[0214] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8am** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). MS: ES+ 343.24 (M+1).

Ejemplo 91. Preparación de ácido 5-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-metoxifenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12au).



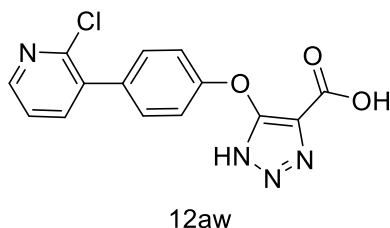
[0215] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8am** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,42 – 6,33 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). MS: ES+ 395.19 (M+1).

Ejemplo 92. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12av).



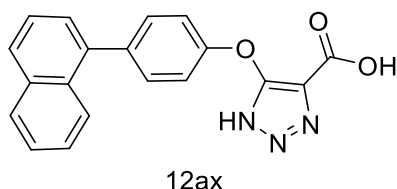
[0216] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS: ES-299,15 (M+23).

Ejemplo 93. Preparación de ácido 5-(4-(2-cloropiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12aw).



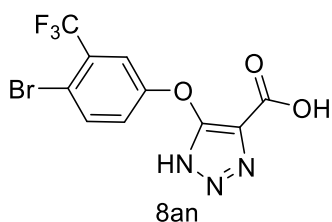
[0217] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,54 – 7,45(m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). MS: ES-315,01 (M-1).

Ejemplo 94. Preparación de ácido 5-(4-(1-naftil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ax).



[0218] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 6H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). MS: ES-330,11 (M-1).

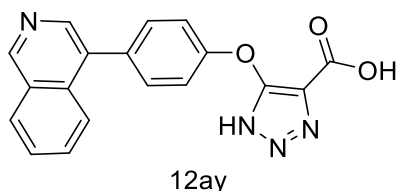
Ejemplo 95. Preparación de ácido 5-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8an).



[0219] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando Cs_2CO_3 /DMF y anisol para la desprotección de PMB.

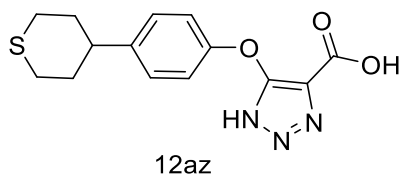
NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS: ES-350,02(M-1).

Ejemplo 96. Preparación de ácido 5-(4-(isoquinolin-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ay).



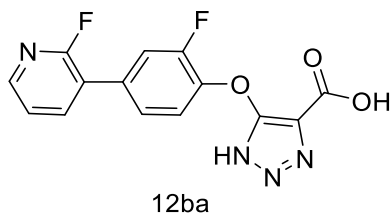
[0220] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,92 (m, 2H), 7,93 – 7,79 (m, 1H), 7,67 – 7,46 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS: ES+333,13 (M+1).

Ejemplo 97. Preparación de ácido 5-(4-(tetrahydro-2H-tiopian-4-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12az).



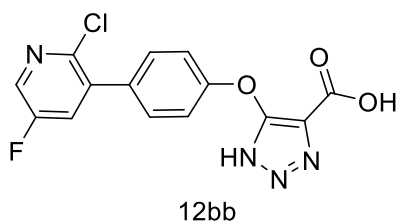
[0221] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 88 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado con 2-(3,6-dihidro-2H-tiopian-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano seguido de hidrogenación a 1 atm con Pd/C en MeOH durante 4 h. Se usó anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,68 (m Hz, 2H). MS: ES-304,09 (M-1).

Ejemplo 98. Preparación de ácido 5-(2-fluoro-4-(2-fluoropiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12ba).



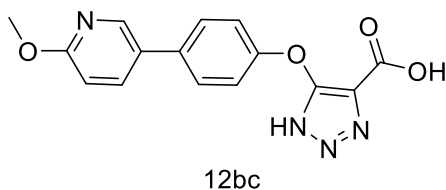
[0222] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8t** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,10 (ddd, $J = 9,7, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS : ES-317,01 (M-1).

Ejemplo 99. Preparación de ácido 5-(4-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bb).



[0223] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). MS: ES-333,00 (M-1).

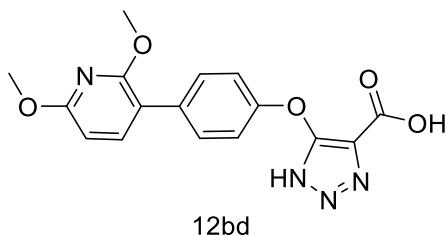
Ejemplo 100. Preparación de ácido 5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bc).



[0224] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,44

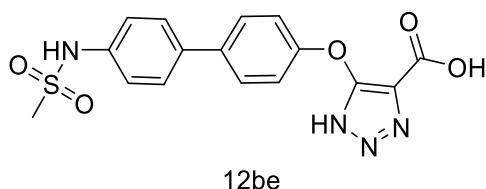
(d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). MS: ES+ 335.11 (M+1).

Ejemplo 101. Preparación de ácido 5-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bd).



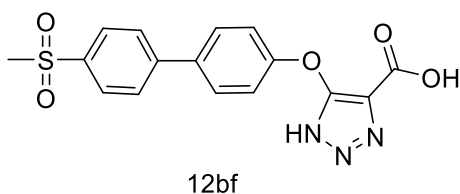
[0225] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 6H). MS: ES-341,13 (M-1).

Ejemplo 102. Preparación de ácido 5-((4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12be).



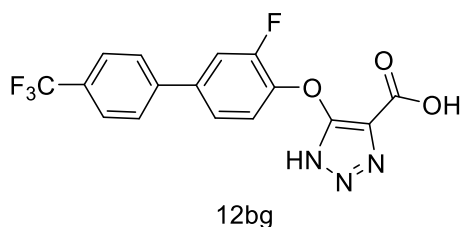
[0226] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 – 7,57 (m, 4H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H). MS: ES-373,05 (M-1).

Ejemplo 103. Preparación de ácido 5-((4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bf).



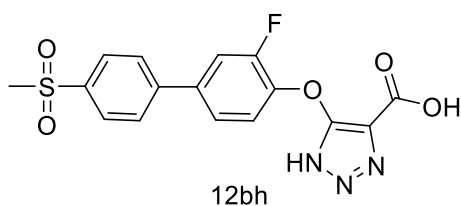
[0227] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H). MS: ES-358,10 (M-1).

Ejemplo 104. Preparación de ácido 5-((3-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bg).



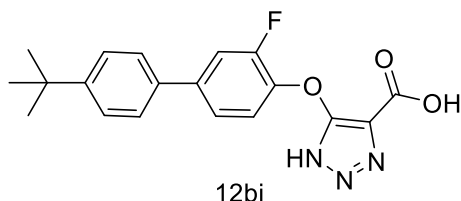
[0228] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8t** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 – 7,78 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H). MS: ES-366,08 (M-1).

Ejemplo 105. Preparación de ácido 5-((3-fluoro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bh).



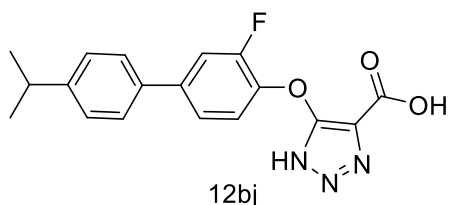
[0229] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8t** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 4H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H). MS: ES-376,06 (M-1).

Ejemplo 106. Preparación de ácido 5-((4'-(tert-butil)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bi).



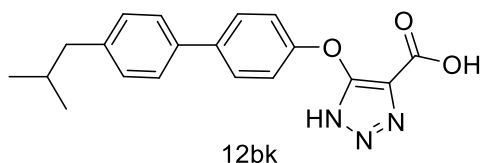
[0230] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8t** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01(t, J = 8,5 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H). MS: ES-354,11 (M-1).

Ejemplo 107. Preparación de ácido 5-((3-fluoro-4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bj).



[0231] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8t** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64-7,55 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,22 (m, 2H). MS: ES-340,10 (M-1).

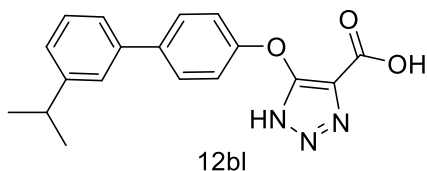
Ejemplo 108. Preparación de ácido 5-((4'-isobutil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bk).



[0232] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,18 – 7,04 (m, 2H),

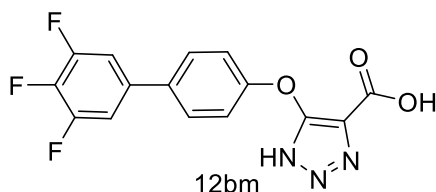
2,17 – 1,60 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H). (CH₂ de isobutilo se superpone con el pico DMSO-d₆). MS: ES+ 338.14 (M+1).

Ejemplo 109. Preparación de ácido 5-((3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bl).



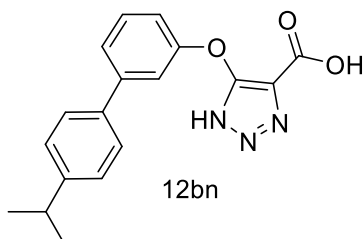
[0233] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 1,23 (d, J= 6,9 Hz, 6H). MS: ES+ 324.15 (M+1).

Ejemplo 110. Preparación de ácido 5-((3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bm).



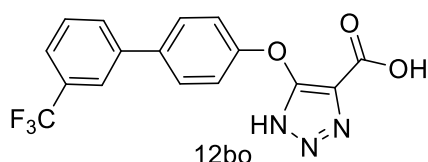
[0234] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (dd, J= 9,9, 7,8 Hz, 4H), 6,95-6,88 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H). MS: ES- 334,06 (M-1).

Ejemplo 111. Preparación de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bn).



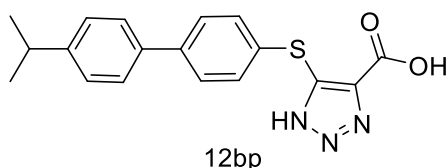
[0235] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8g** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). . MS: ES-322,13 (M-1).

Ejemplo 112. Preparación de ácido 5-((3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bo).



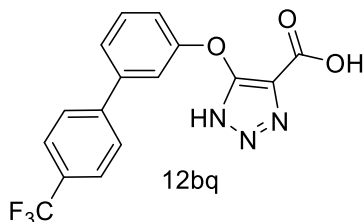
[0236] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS: ES-348,08 (M-1).

Ejemplo 113. Preparación de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bp).



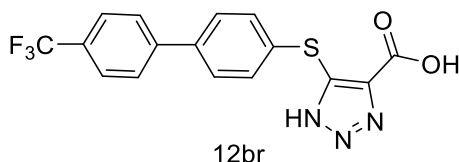
[0237] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **8u** para la reacción de acoplamiento cruzado usando $Pd(f_3P)_4$ como catalizador y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS: ES-338,14 (M-1).

Ejemplo 114. Preparación de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bq).



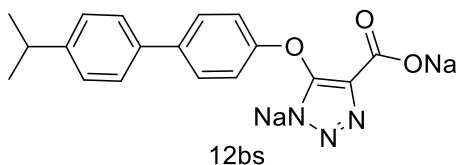
[0238] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H). MS: ES-348,08 (M-1).

Ejemplo 115. Preparación de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12br).



[0239] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11 usando el producto intermedio de **8u** para la reacción de acoplamiento cruzado usando $Pd(f_3P)_4$ como catalizador y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H). MS: ES-364,04 (M-1).

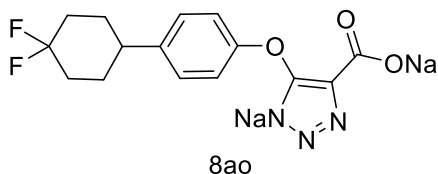
Ejemplo 116. Preparación de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico bis sal de sodio (12bs).



[0240] A una suspensión de agua (40 mL) del compuesto **12q** Ejemplo 32 (0,400 g, 1,24 mmol) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (2,47 mL, 2,47 mmol) para proporcionar una solución que se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (0,432 g). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (m, 4H), 7,25 (d, J =

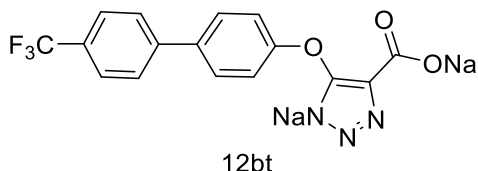
8,3 Hz, 2H), 7,02-6,60 (m, 2H), 3,15-2,76 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS: ES+ 389.98 (M+1).

Ejemplo 117. Preparación de ácido 5-(4-(4,4-difluorociclohexil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico bis sal de sodio (8ao).



[0241] A una suspensión de agua (40 mL) del compuesto **8al** Ejemplo **87** (0,250 g, 0,773 mmol) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (1,55 mL, 1,55 mmol) para proporcionar una solución que se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (0,260 g). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11-6,86 (m, 2H), 6,82-6,34 (m, 2H), 2,76-2,51 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 2H). MS: ES+ 389.98 (M+1).

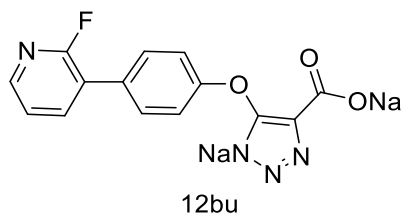
Ejemplo 118. Preparación de ácido 5-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico bis sal de sodio (12bt).



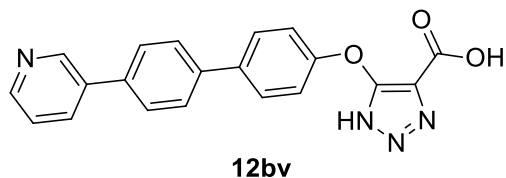
[0242] A una suspensión de agua (50 mL) del compuesto **12u** Ejemplo **38** (0,800 g, 2,29 mmol) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (4,58 mL, 4,58 mmol) para proporcionar una solución que se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (0,810 g). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS: ES-348,01 (M-1).

Ejemplo 119. Preparación de ácido 5-(4-(2-fluoropiridin-3-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico bis sal de sodio (12bu).

[0243] El compuesto del título se preparó a partir de **12h** Ejemplo **18** según se describe en los Ejemplos **115-117**.



Ejemplo 120. Preparación de ácido 5-[4[4-(3-piridil)fenil]fenoxi]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bv).



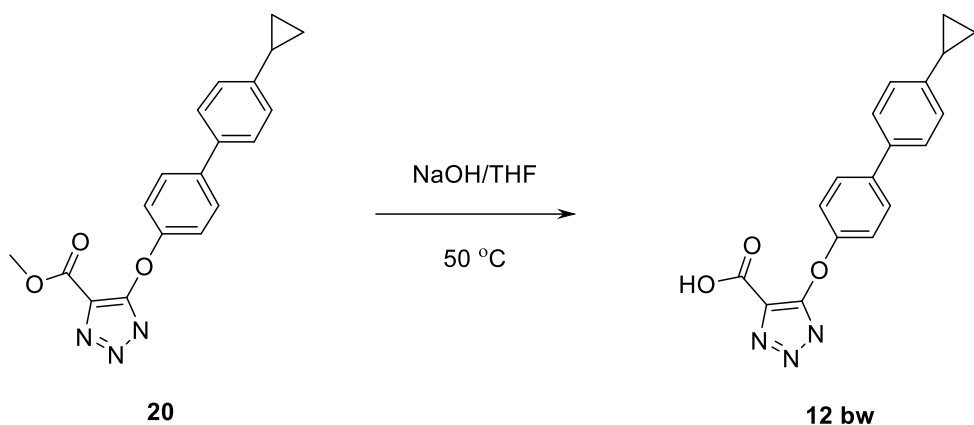
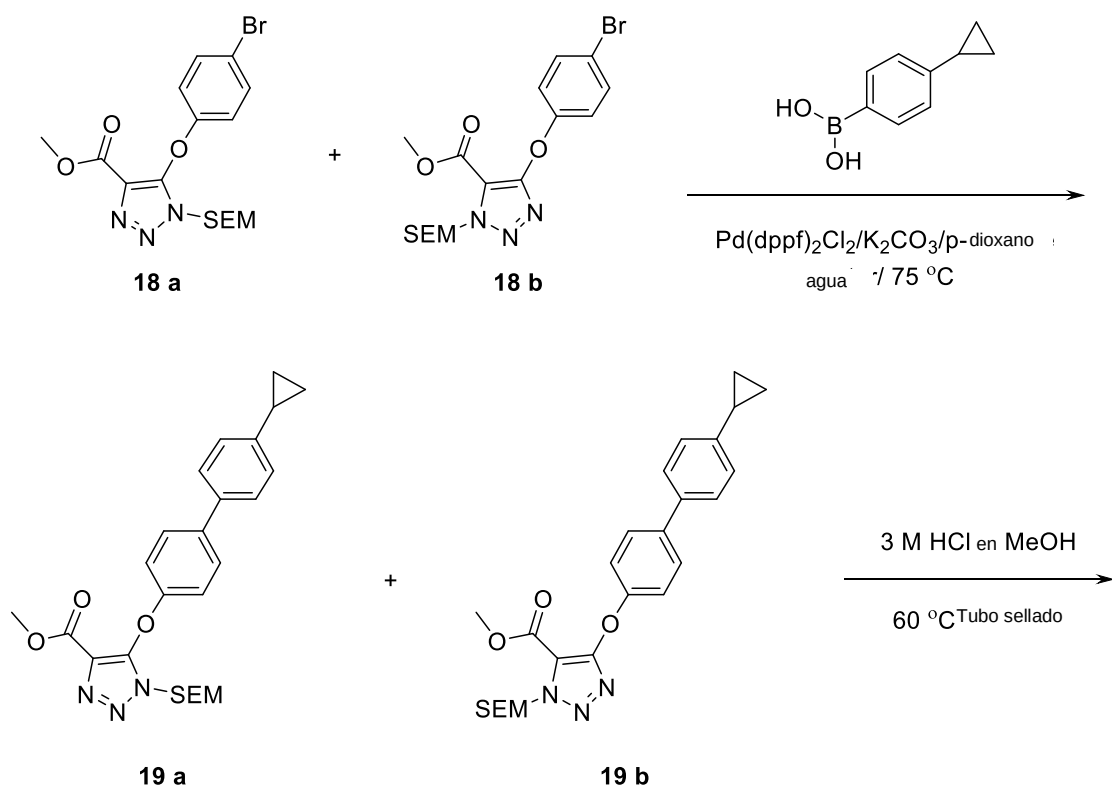
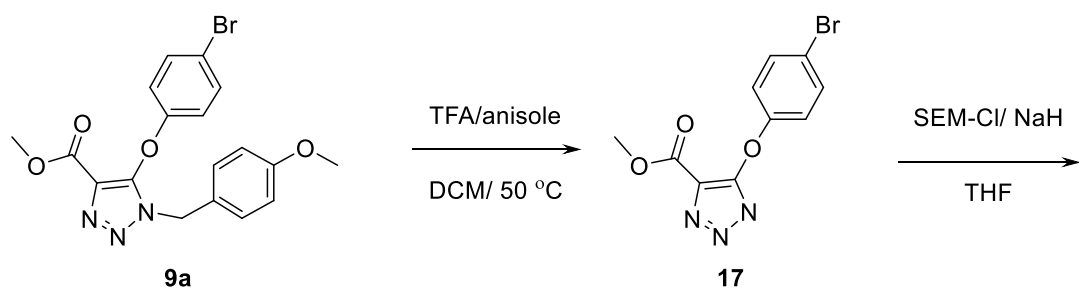
[0244] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de éster de etilo de PMB protegido de Ejemplo **10**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,77 – 7,65 (m, 3H), 7,22 – 7,07 (m, 2H). MS: ES+ 359.10 ($M+1$).

Ejemplo 121. Preparación de ácido 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bw).

[0245] Paso 1: Metilo 5-(4-bromofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (17). A una solución agitada de metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** (2 g, 4,78 mmol) y anisol (2,08 mL, 19,1 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. Luego, la mezcla se concentró y se suspendió el residuo en éter-hexano (2 mL-10 mL). Se dejó que la suspensión se agitara a rt durante la noche. El sólido se filtró y enjuagó con hexanos para proporcionar metilo 5-(4-bromofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **17** (1,25 g, 88%) como un sólido blanco. NMR de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

[0246] Paso 2: Metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato y metil 4-(4-bromofenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato (18a y 18 b). A una solución enfriada de metilo 5-(4-bromofenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **17** (270 mg, 0,906 mmol) en THF (4 mL) se añadió NaH (60%, 43,5 mg, 1,09 mmol)

en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 20 min, (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,19 mL, 1,09 mmol) luego se agregó a una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a rt. El solvente se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto crudo en gel de sílice cartridge (24 g) usando de 0% a 40% de EtOAc-hexanos) para proporcionar una mezcla de metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **18a** y metil 4-(4-bromofenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato **18b** (220 mg, 57%) como un aceite transparente que se usó como tal para el siguiente paso: un isómero es mayor y no se estableció la regioselectividad.



[0247] Paso 3: Metilo 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato o metilo 4-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato (19a o 19b). A una solución de metilo 5-(4-bromofenoxi)-

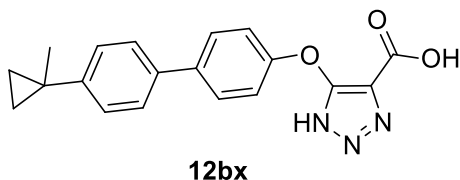
1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **18a** y metilo 4-((4-bromofenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato **18b** (220 mg, 0,514 mmol) en p-dioxano (4 mL)-agua (0,3 mL) se añadieron (4-ciclopropilfenil)ácido borónico (100 mg, 0,616 mmol) y carbonato de potasio (163 mg, 1,18 mmol). Después de desgasificar la reacción, se añadió $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (21 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g) usando EtOAc-hexanos (0-100%) para obtener metilo 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **19a** o metil 4-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato **19b** (150 mg, 63%) como un sólido blanco y regioisómero único. No se estableció la regioquímica. NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,58 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,00 (ddd, J = 8,2, 6,3, 4,4 Hz, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 2H), 0,74 (dt, J = 6,6, 4,7 Hz, 2H), -0,02 (s, 9H).

[0248] Paso 4: Metilo 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (20). Metilo 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **19a** o metil 4-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato **19b** (33 mg, 0,07 mmol) se disolvió en una solución de HCl 3N en MeOH (1 mL). La mezcla de reacción agitó a 60 °C durante la noche. El solvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuosa. La fase orgánica se recopiló, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó en un cartucho de 12 g de gel de sílice usando EtOAc-hexanos (0 a 80%) para obtener metilo 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **20** (20 mg) como un sólido blanco. NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,93 (ddd, J = 13,3, 8,6, 5,1 Hz, 1H), 1,07 – 0,93 (m, 2H), 0,73 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

[0249] Paso 5: ácido 5-((4'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12 bw). El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 11. NMR de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,67 – 7,61 (m,

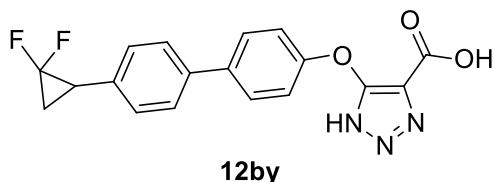
2H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 1,96 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,02 – 0,95 (m, 2H), 0,75 – 0,68 (m, 2H). MS: ES+ 322.13 (M+1).

Ejemplo 122. Preparación de ácido 5-((4'-(1-metilciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bx).



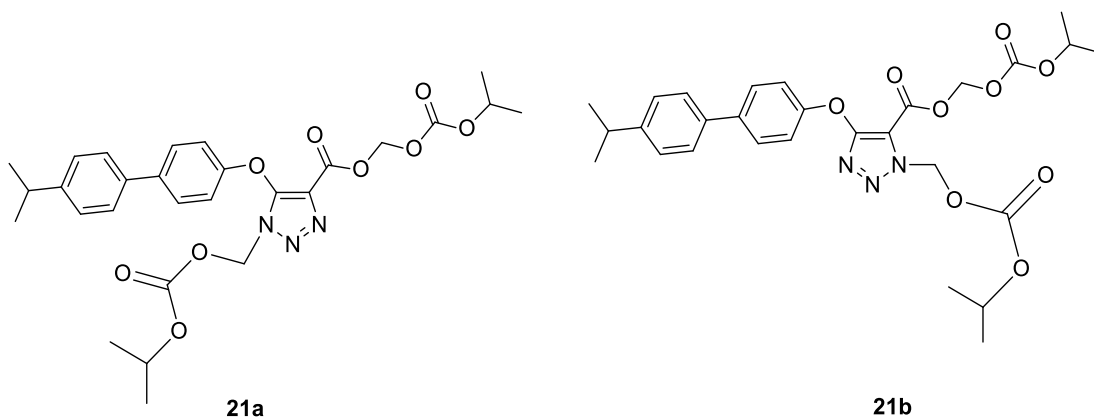
[0250] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **121**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,25 (brs, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 0,89 – 0,79 (m, 2H), 0,83 – 0,72 (m, 2H). MS: ES-334,0 (M-1).

Ejemplo 123. Preparación de ácido 5-((4'-(2,2-difluorociclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12by).



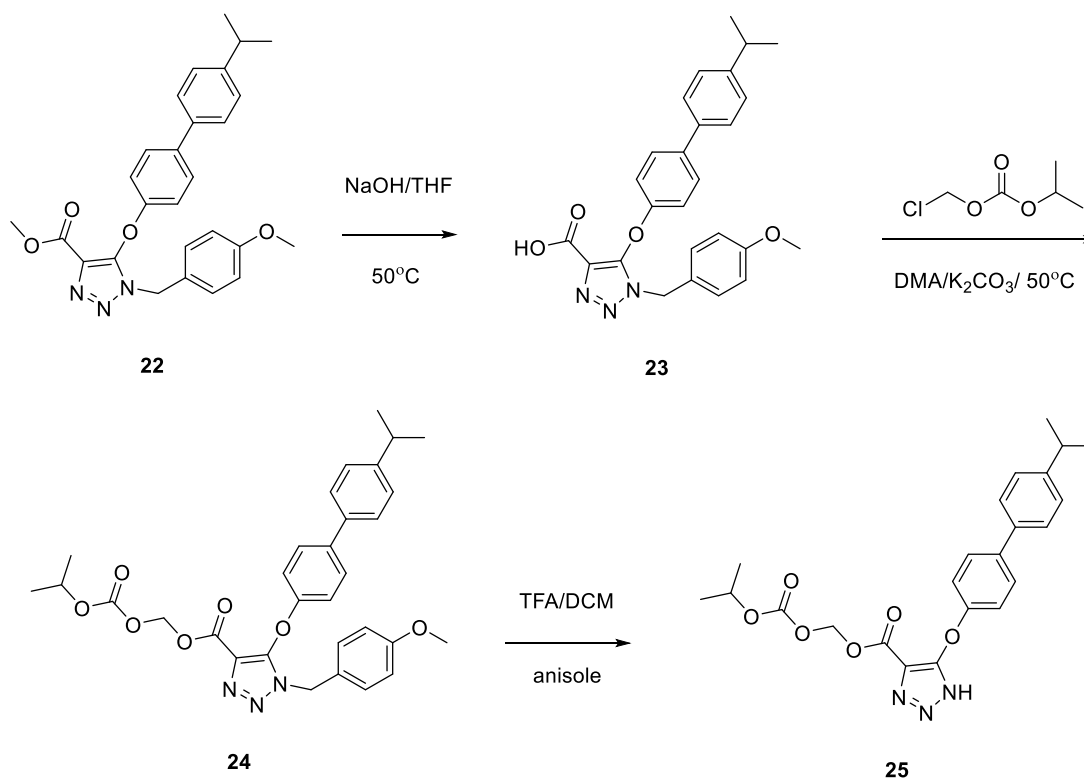
[0251] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **11** usando el producto intermedio de **9a** para la reacción de acoplamiento cruzado y anisol para la desprotección de PMB. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 – 7,56 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 3,03 (ddd, J = 13,5, 11,1, 8,5 Hz, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 2H). MS: ES-356,01 (M-1).

Ejemplo 124. Preparación de ((isopropoxicarbonil)oxi)metilo 1-(((isopropoxi-carbonil)oxi)metil)-5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (21a) y ((isopropoxicarbonil)oxi)metilo 1-(((isopropoxicarbonil)-oxi)metil)-4-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato (21b).



[0252] A una solución agitada de ácido 4-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (**12q**, 110 mg, 0,34 mmol) en DMA (1,5 mL) se añadió carbonato de potasio (37 mg, 0,268 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió carbonato de isopropilo de clorometilo puro (164 mg, 1,07 mmol), se calentó a 50 °C durante 24 h, se acidificó con 10% de ácido cítrico aq., se extrajo con acetato de etilo (3 mL × 5 mL), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó en 25 g del cartucho de SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0 a 50%) como eluyente para obtener una mezcla 1:2,5 de isómero del compuesto del título (97 mg, 25,7%) como un aceite incoloro. NMR de H¹ (400 MHz, cloroformo-d, isómero menor) δ 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 4H), 6,57 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 5,01 – 4,84 (m, 2H), 2,95 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,38 – 1,22 (m, 18H). NMR de H¹ (400 MHz, cloroformo-d, isómero mayor) δ 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 6,17 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,98 – 4,85 (m, 2H), 2,96 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (dd, J = 6,6, 5,9 Hz, 18H). MS: ES⁺ 556.24 (M+1).

Ejemplo 125. Preparación de ((isopropoxycarbonil)oxi)metilo 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (25).



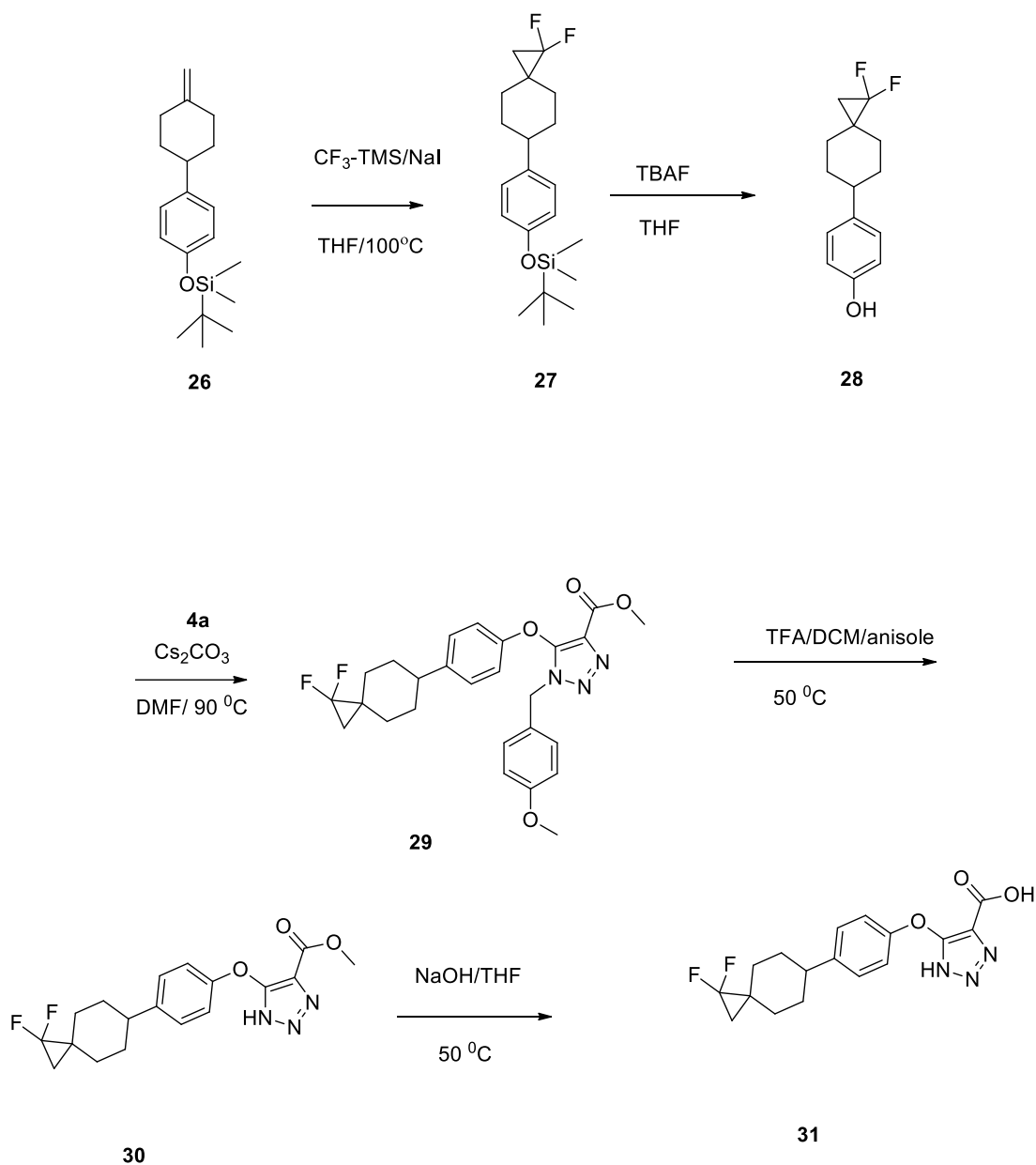
[0253] Paso 1: ácido 5-((4'-Isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (23). A una mezcla de metilo 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **22** (780 mg, 1,7 mmol) en THF (6,8 mL) se añadió hidróxido de sodio (6,8 mL, 6,8 mmol), se calentó a 50 °C durante 4 h, el solvente se evaporó parcialmente en el rotavap, se acidificó con 1N de HCl aq., se filtraron los sólidos, se lavó con agua (10 mL), se secó para obtener el compuesto del título **23** (640 mg, 84,6%) como un sólido blanco. NMR de H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,47 – 7,38 (m, 4H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,83 – 6,73 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,95 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS: ES-442,06 (M-1).

[0254] Paso 2: ((Isopropoxycarbonil)oxi)metilo 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (24). A una solución agitada de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **23** (330 mg, 0,744 mmol) en DMA (3,0 mL) se añadió carbonato de potasio (77 mg, 0,558 mmol), agitado a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión resultante se añadió carbonato de isopropilo de clorometilo puro (170 mg, 1,12 mmol), se calentó durante 6 horas a 50 °C hasta obtener una solución transparente, se enfrió a temperatura

ambiente, se acidificó con 10% de ácido cítrico aq., se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó en 40 g del cartucho de SiO_2 usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0 a 50%) como eluyente para obtener el compuesto del título (350 mg, 84,1%) como una goma incolora. $R_f = 0,19$ (20% de EtOAc en hexanos). NMR de ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,50 – 7,41 (m, 4H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,85 – 6,74 (m, 4H), 5,79 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,79 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). MS: ES+ 560.25 ($M+1$).

[0255] Paso 3: ((Isopropoxycarbonil)oxi)metilo 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (25). A una mezcla agitada de ((isopropoxycarbonil)oxi)metilo 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (175 mg, 0,313 mmol) y anisol (338 mg, 3,13 mmol) en DCM (1,1 mL) se añadió TFA (5,4 mL), la solución resultante se calentó a 50 °C durante 1,5 h (confirmado por HPLC), se enfrió a rt, se concentró, se secó en un vacío alto. El residuo se tituló con hexanos y acetato de etilo-hexanos para obtener el compuesto del título **25** (97 mg, 70,6%) como un sólido blanco. $R_f = 0,19$ (20% de EtOAc en hexanos). NMR de ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 4H), 6,01 (s, 2H), 4,92 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,95 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 3,1$ Hz, 6H), 1,28 (d, $J = 3,8$ Hz, 6H). MS: ES+440,05 ($M+1$).

Ejemplo 126. Preparación de ácido 5-(4-(4-(2,2-difluorociclopropil)ciclohexil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (31).



[0256] Paso 1: tert-butil(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)dimetilsilano (27). En un tubo sellado que contiene *tert*-butildimetil(4-(4-metileneciclohexil)fenoxi)silano **26** (3 g, 9,92 mmol) se añadieron THF seco (60 mL) y yoduro de sodio (438 mg, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y en argón se añadió trimetil(trifluorometil)silano puro (7,37 mL, 49,8 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 hr seguido de la adición de otro equivalente de yoduro de sodio y se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó en una columna de 40 g de gel de sílice usando 10% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título **27** (2 g, 5,67 mmol). NMR de H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (m, 2H), 6,81-6,72 (m,

2H), 2,51 (m, 1H), 1,96-1,73 (m, 4H), 1,62-1,42 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

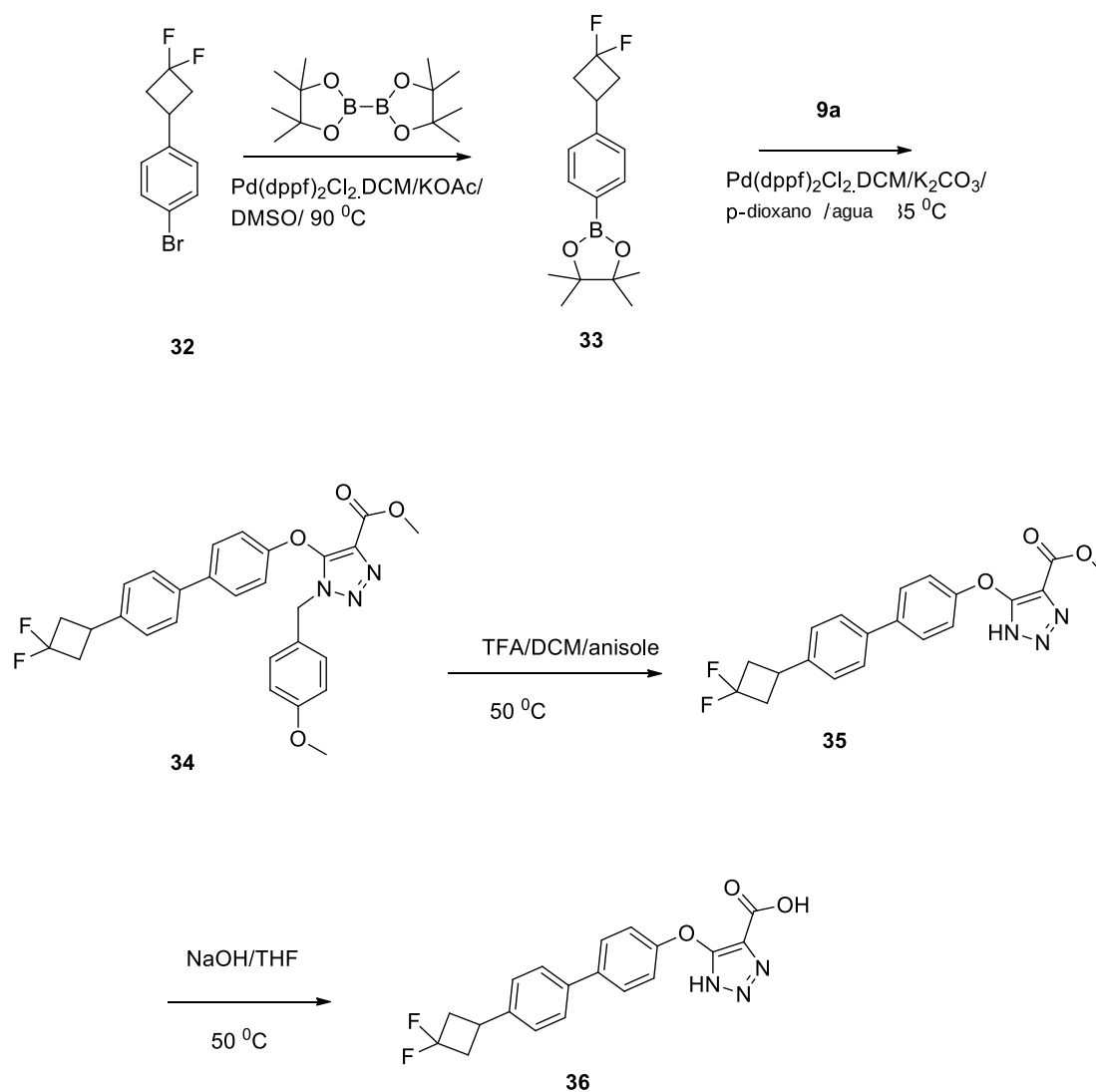
[0257] Paso 2: 4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenol (28). A una solución agitada de *tert*-butil(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)dimetilsilano **27** (2 g, 5,67mmol) en THF (20 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M (17 mL, 17 mmol). Después de un período de 2 hr, la mezcla de reacción se concentró y purificó en combiflash usando hexano/etilacetato 0% a 30% para obtener el compuesto del título **28** (1,2 g). NMR de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,07 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,61-1,43 (m, 4 H), 1,10-1,02 (m, 2H).

[0258] Paso 3: Metilo 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)-1-(4-metoxi-benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (29). A una mezcla de 4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenol **28** (1,22 g, 5,11 mmol) en DMF (12mL) se añadió carbonato de cesio a 0 °C (3,47 g, 6,39 mmol). Después de un período de 45 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** (1,20 g, 4,26 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recopiló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en una columna de 40 g con 0% a 60% en hexano/etilacetato para obtener el compuesto del título **29** (260 mg). NMR de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,75 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,05 (m, 2H).

[0259] Paso 4: Metilo 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (30). Una mezcla de metil 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **29** (260 mg, 0,538 mmol) y anisol (292 μ L, 2,69 mmol) en DCM/TFA (1 mL/ 2 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró en presión reducida y se purificó en una columna combiflash de 25 g de gel de sílice usando hexano y etilacetato para obtener el compuesto del título **30** (140 mg). NMR de H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,69 – 1,42 (m, 4H), 1,17 – 1,06 (m, 2H).

[0260] Paso 5: ácido 5-(4-(1,1-Difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (31). A una solución agitada de metilo 5-(4-(1,1-difluorospiro[2,5]octan-6-il)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **30** (140 mg, 0,385 mmol) en THF (5mL) se añadió 1 M de hidróxido de sodio (1,16 mL). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 hr. El THF se evaporó y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. La capa acuosa se diluyó con agua (5 mL) y se acidificó usando 1 M de HCl en un pH2. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título **31** (35 mg). NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,23 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,62-1,32 (m, 4H) 1,22 (m, 2H). MS:ES-348,31 (M-1).

Ejemplo 127. Preparación de ácido 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (36).



[0261] Paso 1: 2-(4-(3,3-Difluorociclobutil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (33). A una mezcla de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)benceno **32** (1,7 g, 6,88 mmol) (J.Med.Chem. **2017**, 60, 9769-9789), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanona (2,27 mg, 8,94 mmol) y acetato de potasio (2,03 g, 20,6 mmol) se añadió DMSO (15 mL). La mezcla se purgó con gas de argón durante 5 min, a esta mezcla se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (281 mg, 0,344 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3,30 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 40 mL). Las orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho SiO₂ usando 0% a 20% de EtOAc-hexanos para obtener el compuesto del título **33** (1,2 g) como un sólido blanco. NMR de H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,25 (m, 1H), 3,08– 2,89 (m, 2H), 2,80 – 2,48 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

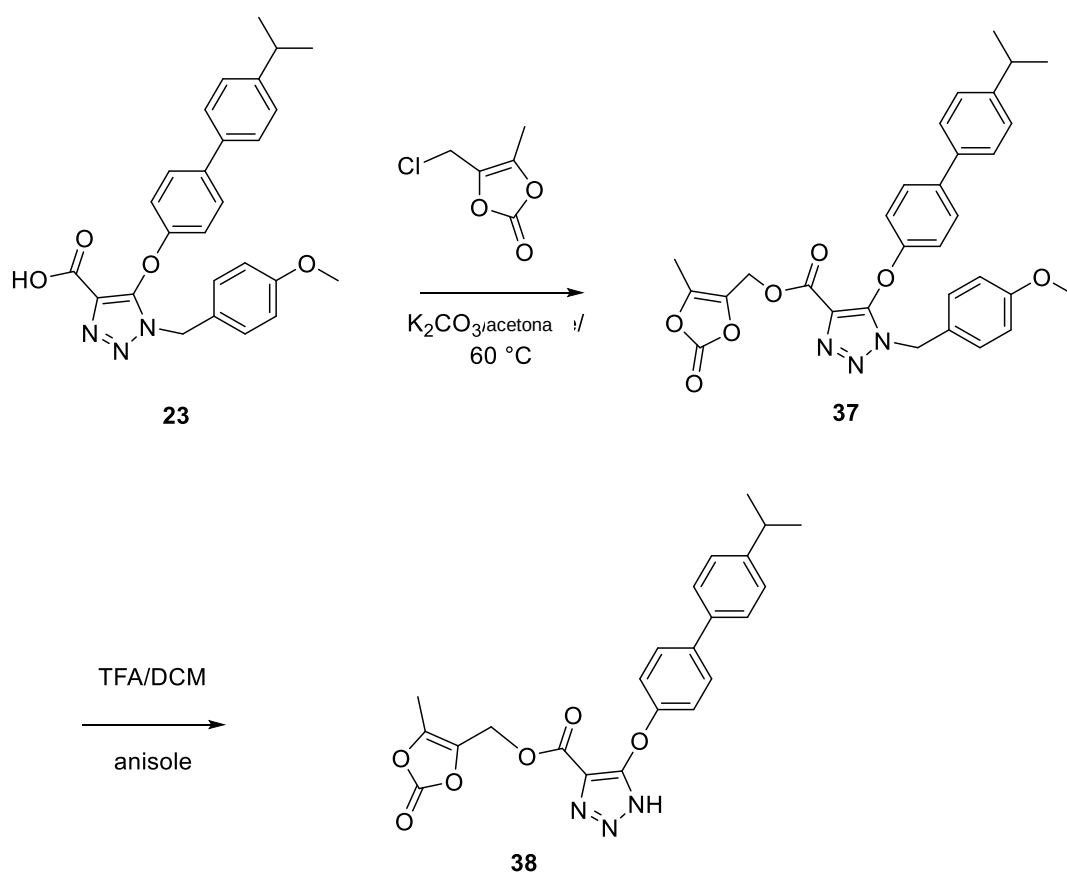
[0262] Paso 2: Metilo 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (34). A una solución de metilo 5-(4-bromofenoxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **9a** (800 mg, 0,741 mmol) y 2-(4-(3,3-difluorociclobutil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **33** (731 mg, 2,49 mmol) en p-dioxano (6 mL) se añadió carbonato de potasio (359 mg, 2,59 mmol) y agua (0,6 mL). Después de desgasificar la reacción, se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (93 mg, 0,115 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. Los solventes se evaporaron, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la concentración, el residuo se purificó en gel de sílice (40 g) usando EtOAc-hexanos (0-50%) para proporcionar el compuesto del título **34** (492 mg) como un sólido blanco. NMR de H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 6,80 – 6,74 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48 – 3,31 (m, 1H), 3,15 – 2,94 (m, 2H), 2,88 – 2,57 (m, 2H).

[0263] Paso 3: Metilo 5-((4'-(3,3-difluorociclobutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (35). El compuesto del título **35** se preparó según se describe para la preparación del compuesto **31**. NMR de H¹ (400 MHz, CDCl₃)

δ 11,21 (s, 1H), 7,74 – 7,44 (m, 4H), 7,38 – 7,26 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,55 – 3,31 (m, 1H), 3,11 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,56 (m, 2H).

[0264] Paso 4: ácido 5-((4'-(3,3-Difluorociclobutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (36). El compuesto del título se preparó según se describe para la síntesis del compuesto **31**. NMR de H^1 (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,74 – 7,54 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,14 – 2,96 (m, 2H), 2,83 – 2,55 (m, 2H). MS:ES-370,34 (M-1).

Ejemplo 128. Preparación de (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (38).

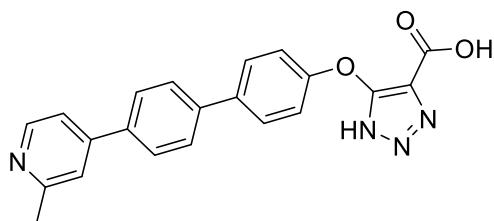


[0265] Paso 1: (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (37). A una solución agitada de ácido 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **23** (100 mg, 0,225 mmol), preparado según se describe en el Ejemplo **125**, en acetona (5 mL) en un tubo sellado se añadió carbonato de potasio (93,5 mg, 676 μmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió 4-clorometil-5-metil-1,3

dioxol-2-ona (36,8 mg, 0,676 mmol). Después de un período de 16 hr a 60 °C, la mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó en combiflash usando una columna de 25 g de gel de sílice y eluyéndola con 0-100% hexano/etilacetato para obtener el compuesto del título **37** (50 mg). 47,9% de rendimiento. NMR de H^1 (400 MHz, acetona- d_6) δ 7,60 – 7,50 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 6,1$ Hz, 6H).

[0266] Paso 2: (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 5-((4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (38). El compuesto del título se preparó según se describe en el paso 3 del Ejemplo **125**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).). MS:ES-434,30 (M-1).

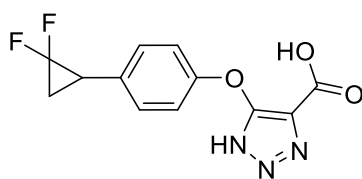
Ejemplo 129. Preparación de ácido 5-((4'-(2-metilpiridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (12bz).



12bz

[0267] El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo **15**. NMR de H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,08 – 7,92 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,76(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H). MS: ES+ 373.21 (M+1).

Ejemplo 130. Preparación de ácido 5-(4-(2,2-difluorociclopropil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ao).

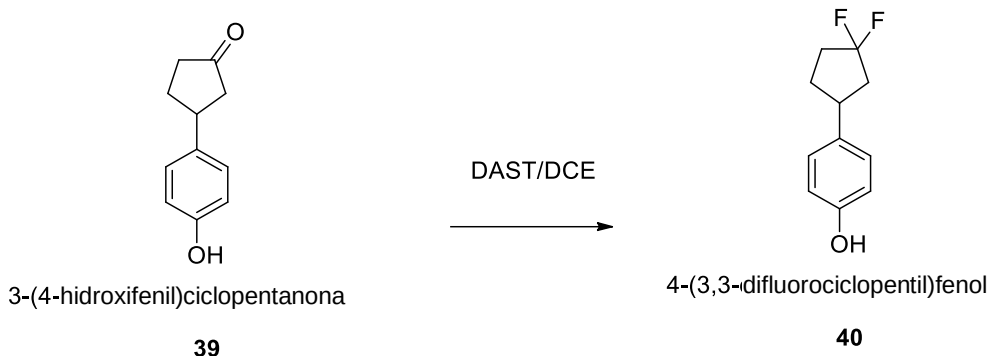


8ao

[0268] El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero usando $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ y anisol para la desprotección de PMB. NMR de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,84 (td, $J = 12,4, 8,2$ Hz, 1H), 2,02 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 1,55 (m, 1H). MS:ES-280,24(M-1).

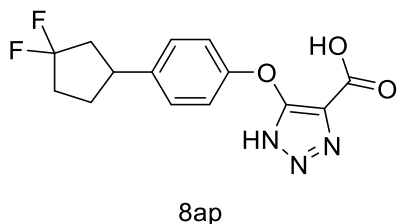
Ejemplo 131. Preparación de ácido 5-(4-(3,3-difluorociclopentil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ap).

Paso 1: 4-(3,3-Difluorociclopentil)fenol (40).



[0269] A una solución de 3-(4-hidroxifenil)ciclopentanona (440 mg, 2,5 mmol) en DCE (4 mL) se añadió DAST. Después de un período de cuatro días se diluyó la mezcla de reacción con DCM (5 mL) y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se recopiló, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La mezcla se purificó en combiflash usando una columna de 40 g de gel de sílice con hexano a 40% de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (260 mg) (52%).

Paso 2: ácido 5-(4-(3,3-Difluorociclopentil)fenoxi)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8ap).



[0270] El compuesto del título se preparó a partir de fenol **40** según se describe en el ejemplo anterior **1** y **2** usando metilo 5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato **4a** pero anisol para la desprotección de PMB. NMR de ^1H

(400 MHz, cloroformo-d) δ 7,34 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 2H), 3,46-3,26 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,42-2,10 (m, 4H), 1,97-1,77 (m, 1H). MS:ES-308,39(M-1).

Ejemplo 132. Inhibición de glicolato oxidasa.

[0271] Las reacciones catalíticas usadas para ensayar la actividad de glicolato oxidasa en la presencia de los compuestos según la presente divulgación se presentan en la Figura 2. La conversión catalizada de glicolato oxidasa (GO) de glicolato a glioxilato (reacción máxima), con la reducción concomitante del cofactor flavín mononucleótido (FMN), usa oxígeno molecular (O_2) para recuperar su estado oxidativo, lo que libera peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La reacción Trinder (reacción inferior), en la que peroxidasa del rábano (HRP) usa peróxido de hidrógeno, 4-aminoantipirina y un derivado de fenol (DCIP sulfonatado) para generar un tinte de quinoneimina que se mide de manera espectrofotométrica.

[0272] Expresión de glicolato oxidasa humano (hGO). BL21 (DE3) *E. coli* transformado con el vector de expresión pET-15b recombinante con el cDNA de Hao1 humano N-terminal de etiqueta His se cultivó en un medio LB en la presencia de 0,1 mg/ml de ampicilina. Para la purificación del glicolato oxidasa humano (hGO) recombinante expresado en BL21 *E. coli*, los sedimentos bacterianos se descongelaron y volvieron a suspender en un amortiguador de lisis de 2 mL (50 mM NaH_2PO_4 , 300 mM de NaCl, 10 mM de imidazol, 50 μ M de FMN, f 7,5) y luego de trataron durante 30 minutos con 1 mM de PMSF para la inhibición de proteasa, 0,1% de Triton X-100 y 0,2 mg/ml de lisozima para quebrar las membranas celulares. Después de la sonicación, se centrifugaron las células y el sobrenadante que contenía el extracto celular total (fracción de precolumna) se cargó en una columna de agarosa de Ni-NTA y se incubó durante 30 minutos a 4 °C para permitir la unión de la cola 6 de histidina de la proteína de GO recombinante con los iones de níquel. La columna se lavó con dos volúmenes en lecho del amortiguador de lisis con 20 mM de imidazol para eliminar las proteínas no unidas (fracción de lavado). GO se eluyó usando el mismo amortiguador con 300 mM de imidazol. La fracción que contiene el GO purificado se dializó contra 300 mL del amortiguador de diálisis (50 mM de NaH_2PO_4 , 300 mM de NaCl, pH 7,5) a 4 °C en agitación durante la noche y luego

se conservó a 4 °C en la oscuridad. Se cuantificó la proteína mediante el ensayo de ácido bicinonínico (BCA).

[0273] Ensayos enzimáticos. La actividad enzimática de hGO se determinó en la presencia de glicolato como sustrato (40 mM de ácido glicólico) y amortiguador de fosfato (50 mM de KPO₄, 0,1 mM de EDTA, pH 7). La producción de glioxilato se midió de manera indirecta por la cuantificación de peróxido de hidrógeno formado durante la primera reacción de oxidación. Este peróxido de hidrógeno reaccionado con 4,9 mM de 4-aminoantipirina y 0,1 mM de 2,4-diclorofenolindofenol sulfonatado en una reacción de peroxidasa del rábano (HRP) acoplada que da como resultado un tinte de quinoneimina (Figura 1) medida a 515 nm (reacción Trinder). La actividad enzimática se calculó 1 minuto después del inicio de la reacción Trinder. Los resultados del ensayo enzimático para los compuestos de esta invención se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. La inhibición in vitro de glicolato oxidasa humano mediante los compuestos de la invención.

procatalizador	Compuesto N.º.	% de la inhibición ¹
1	8a	+
2	8b	+++
3	8c	+
4	8d	+++
5	8e	+
6	8f	+++
7	8g	++
8	8h	++
9	8i	+
10	8j	+++
11	12a	++
12	12b	+++
13	12c	+++
14	12d	++
15	12e	+++

16	12f	+++
17	12g	+
18	12h	+++
19	12i	+++
20	12j	++
21	12k	+++
22	12l	++
23	12m	+++
24	16a	+++
25	16b	++
26	16c	++
27	16d	++
28	16e	++
29	12n	++
30	12o	+++
31	12p	+++
32	12q	+++
33	12r	+++
34	12s	++
35	12t	++
36	8k	+++
37	16f	+++
38	12u	+++
39	12v	++
40	16g	+++
41	12x	++
42	8l	++
43	8m	++
44	12y	++
45	8n	+
46	8o	+++
47	8p	++

48	8q	+++
49	8r	+++
50	8s	+++
51	8t	+++
52	8u	++
53	8v	+++
54	8x	+
55	12z	+++
56	8y	+
57	8z	+
58	8aa	+++
59	12aa	+++
60	8ab	+++
61	12ab	+++
62	12ac	++
63	12ad	++
64	12ae	++
65	8ac	+
66	8ad	+
67	8ae	+
68	8af	+
69	8ag	++
70	8ah	+
71	8ai	+++
72	12af	+++
73	12ag	+++
74	12ah	+++
75	12ai	+++
76	8aj	+++
77	8ak	++
78	12aj	+++
79	12ak	+++

80	12al	+++
81	12am	+++
82	12an	+++
83	12ao	+++
84	12ap	++
85	12aq	++
86	12ar	++
87	8al	++
88	12as	+++
89	8am	+++
90	12at	+++
91	12au	+++
92	12av	+++
93	12aw	+++
94	12ax	+++
95	8an	+
96	12ay	++
97	12az	++
98	12ba	+++
99	12bb	+++
100	12bc	+++
101	12bd	+++
102	12be	+++
103	12bf	+++
104	12bg	++
105	12bh	++
106	12bi	++
107	12bj	++
108	12bk	+
109	12bl	+
110	12bm	++
111	12bn	++

112	12bo	++
113	12bp	++
114	12bq	++
115	12br	++
120	12bv	++
121	12bw	+++
122	12bx	++
123	12by	++
126	31	+
127	36	++
129	12bz	++
130	8ao	+
131	8ap	++

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

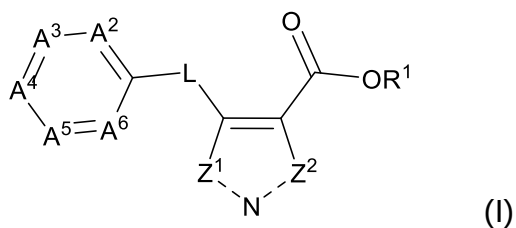
++ = $100 \text{ nM} \geq IC_{50} \leq 200 \text{ nM}$

+++ = $IC_{50} < 100 \text{ nM}$

VII. Realizaciones ejemplares

[0274] Las realizaciones ejemplares que se proporcionan de conformidad con el objeto divulgado en el presente documento incluyen, a mero título enunciativo, las reivindicaciones y las siguientes realizaciones:

1. Un compuesto según la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

L se selecciona del grupo que consiste en O y S;

A² se selecciona del grupo que consiste en CR² y N;

A³ se selecciona del grupo que consiste en CR³ y N;

A⁴ se selecciona del grupo que consiste en CR⁴ y N;

A⁵ y A⁶ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en CH y N;

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace doble, Z¹ es N, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace simple y Z² es NR⁵; o

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace simple, Z¹ es NR⁵, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace doble y Z² es N;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

R² se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

R³ y R⁴ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 12miembros y heteroarilo de 5 a 12miembros;

R³ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{3a};

R⁴ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a};

cada R^{3a} y R^{4a} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, halógeno, -OH, -CO₂H, -SO₃, -CN, -NO₂, -N₃, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquilo C₃₋₈, (arilo C₆₋₁₂)-M-, heterociclilo de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 5- a 12-miembros, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -NR^aC(O)R^b, -C(O)R^b y -OC(O)R^b;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, acilo C₂₋₇, -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

cada M se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en un enlace covalente, NR^a, O, S, alquilenos C₁₋₆ y heteroalquilenos de 2 a 6miembros;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^b se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

siempre y cuando, si L es O, A² es CR², A³ es CR³, A⁴ es CR⁴ y A⁵ y A⁶ son CH, entonces:

al menos uno de R², R³ y R⁴ es distinto de H,

R^2 es distinto de cloro o fluoro cuando R^3 y R^4 son H,

R^3 es distinto de cloro, fluoro, metil, metoxi, trifluorometil u -OH cuando R^2 y R^4 son H,

R^4 es distinto de metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, acetoxi, fluoro o hidroxi cuando R^2 y R^3 son H, y

R^4 es distinto de fluoro cuando R^2 es fluoro y R^3 es H;

siempre y cuando, si L es O, A^2 es CR^2 , A^3 es N, A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces al menos uno de R^2 y R^4 es distinto de H; y

siempre y cuando, si L es S, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces:

R^4 es distinto de metoxi, 4-bromofenilo o 4-fluorofenilo cuando R^2 y R^3 son H, y

R^3 es distinto de 4-bromofenil o 4-fluorofenil cuando R^2 y R^4 son H.

2. El compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la línea de trazos conectada a Z^1 es un enlace doble, Z^1 es N, la línea de trazos conectada a Z^2 es un enlace simple y Z^2 es NR^5 .

3. El compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la línea de trazos conectada a Z^1 es un enlace simple, Z^1 es NR^5 , la línea de trazos conectada a Z^2 es un enlace doble y Z^2 es N.

4. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^5 es H.

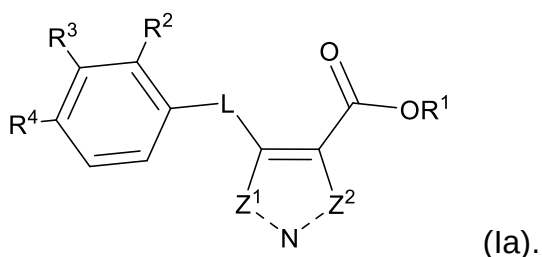
5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^5 se selecciona del grupo que consiste

en acilo

C_{2-7} ,

-(alquilenos C_{1-6})-OC(O)-(alquilo C_{1-6}) y -(alquilenos C_{1-6})-OC(O)-(alcoxi C_{1-6}).

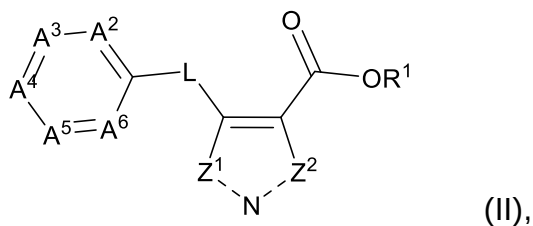
6. El compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura según la fórmula Ia:



7. El compuesto de la realización 1 o realización 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde L es O.
8. El compuesto de la realización 1 o realización 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde L es S.
9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 y R^3 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H y halógeno.
10. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es halógeno y R^3 es H.
11. El compuesto de la realización 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 es H.
12. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es H y R^3 es halógeno.
13. El compuesto de la realización 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 es H.
14. El compuesto de la realización 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 es halógeno.
15. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 y R^3 son H.
16. El compuesto de la realización 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-12} , arilo C_{6-12} , heterociclilo de 3- a 12-miembros y heteroarilo de 5- a 12-miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} .
17. El compuesto de la realización 16 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenil y bifenil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} .
18. El compuesto de la realización 17 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , halógeno, -CN, heteroarilo de 5- a 12-miembros y $-C(O)N(R^a)_2$.
19. El compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A^3 es N.

20. El compuesto de la realización 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A^2 es CR^2 , A^4 es CR^4 , A^5 es CH y A^6 es CH.
21. El compuesto de la realización 19 o realización 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es H.
22. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 19 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 es halógeno.
23. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es H.
24. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} no sustituido y alquilo C_{1-6} sustituido.
25. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{alquileo } C_{1-6})-OC(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-(\text{alquileo } C_{1-6})-OC(O)-(\text{alcoxi } C_{1-6})$.
26. El compuesto de la realización 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es $-(\text{alquileo } C_{1-6})-OC(O)-(\text{alcoxi } C_{1-6})$.
27. El compuesto de la realización 1, que es un triazol según se describe en el presente documento, un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
29. Un método para tratar la hiperoxaluria primaria, tipo I (PH1) que comprende la administración a un sujeto que necesita de este de una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica según la realización 28.
30. Un método para tratar cálculos renales que comprende la administración a un sujeto que necesita de este de una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica según la realización 28.

31. Un método para tratar hiperoxaluria primaria, tipo I (PH1) que comprende la administración a un sujeto que necesita de este de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

L se selecciona del grupo que consiste en O y S;

A² se selecciona del grupo que consiste en CR² y N;

A³ se selecciona del grupo que consiste en CR³ y N;

A⁴ se selecciona del grupo que consiste en CR⁴ y N;

A⁵ y A⁶ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en CH y N;

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace doble, Z¹ es N, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace simple y Z² es NR⁵; o

la línea de trazos conectada a Z¹ es un enlace simple, Z¹ es NR⁵, la línea de trazos conectada a Z² es un enlace doble y Z² es N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido, -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alquilo C₁₋₆) y -(alquilenos C₁₋₆)-OC(O)-(alcoxi C₁₋₆);

R² se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

R³ y R⁴ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 12miembros y heteroarilo de 5 a 12miembros;

R³ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{3a}; y

R⁴ es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a}; y

cada R^{3a} y R^{4a} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, halógeno, -OH, -CO₂H, -SO₃, -CN, -NO₂, -N₃, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquilo C₃₋₈, (arilo C₆₋₁₂)-M-, heterociclilo de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 3- a 12-miembros,

5- a 12-miembros, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-OC(O)N(R^a)_2$,
 $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C(O)R^b$ y $-OC(O)R^b$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido, acilo C_{2-7} , $-(alquileo\ C_{1-6})-OC(O)-(alquilo\ C_{1-6})$ y $-(alquileo\ C_{1-6})-OC(O)-(alcoxi\ C_{1-6})$;

cada M se selecciona de manera independiente de un enlace covalente, NR^a , O, S, alquileo C_{1-6} y heteroalquileo de 2 a 6 miembros;

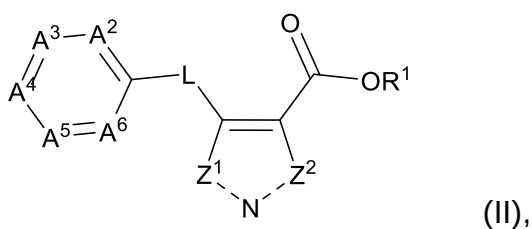
cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ; y

cada R^b se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

siempre y cuando, si L es S, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces:

R^4 es distinto de metoxi, 4-bromofenilo o 4-fluorofenilo cuando R^2 y R^3 son H, y R^3 es distinto de 4-bromofenil o 4-fluorofenil cuando R^2 y R^4 son H.

32. Un método para tratar cálculos renales que comprende la administración a un sujeto que necesita de este de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

L se selecciona del grupo que consiste en O y S;

A^2 se selecciona del grupo que consiste en CR^2 y N;

A^3 se selecciona del grupo que consiste en CR^3 y N;

A^4 se selecciona del grupo que consiste en CR^4 y N;

A^5 y A^6 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en CH y N;

la línea de trazos conectada a Z^1 es un enlace doble, Z^1 es N, la línea de trazos conectada a Z^2 es un enlace simple y Z^2 es NR^5 ; o

la línea de trazos conectada a Z^1 es un enlace simple, Z^1 es NR^5 , la línea de trazos conectada a Z^2 es un enlace doble y Z^2 es N;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido, $-(\text{alquileo } C_{1-6})-\text{OC(O)}-(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-(\text{alquileo } C_{1-6})-\text{OC(O)}-(\text{alcoxi } C_{1-6})$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

R^3 y R^4 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , arilo C_{6-12} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3 a 12miembros y heteroarilo de 5 a 12miembros;

R^3 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{3a} ; y

R^4 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} ; y

cada R^{3a} y R^{4a} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , $(\text{arilo } C_{6-12})-\text{M}-$, heterociclilo de 3- a 12-miembros, heteroarilo de 5- a 12-miembros, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OC(O)}\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{R}^b$ y $-\text{OC(O)}\text{R}^b$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido, acilo C_{2-7} , $-(\text{alquileo } C_{1-6})-\text{OC(O)}-(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-(\text{alquileo } C_{1-6})-\text{OC(O)}-(\text{alcoxi } C_{1-6})$;

cada M se selecciona de manera independiente de un enlace covalente, NR^a , O, S, alquileo C_{1-6} y heteroalquileo de 2 a 6miembros;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ; y

cada R^b se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

siempre y cuando, si L es S, A^2 es CR^2 , A^3 es CR^3 , A^4 es CR^4 y A^5 y A^6 son CH, entonces:

R^4 es distinto de metoxi, 4-bromofenilo o 4-fluorofenilo cuando R^2 y R^3 son H, y

R^3 es distinto de 4-bromofenil o 4-fluorofenil cuando R^2 y R^4 son H.

33. El método de la realización 31 o realización 32, donde R^2 y R^3 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H y halógeno

34. El método de una cualquiera de las realizaciones 31 a 33, donde L es O.

35. El método de la realización 31 o realización 32, donde el compuesto es un compuesto de triazol según se describe en el presente documento, un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

36. Un método para inhibir glicolato oxidasa que comprende contactar glicolato oxidasa con una cantidad eficaz de un compuesto según se menciona en una cualquiera de las realizaciones 1 a 27 y 32 a 35.

[0275] Aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para mejorar la comprensión, un experto en la técnica apreciará que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en el presente documento se incorpora para referencia en su totalidad en la misma medida que si cada referencia se incorporara individualmente para referencia.