

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 684**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007** **E 07851825 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2114904**

54 Título: **Derivados antifúngicos de triazol, método para la preparación de los mismos y composición farmacéutica que contiene los mismos**

30 Prioridad:

29.12.2006 KR 20060139039

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

12.12.2013

73 Titular/es:

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)

223-23, SANGDAEWON-DONG JUNGWON-GU
SEONGNAM-SI

GYEONGGI-DO 462-120, KR

72 Inventor/es:

PARK, JOON SEOK;

YU, KYUNG A;

YOON, YUN SOO y

HAN, MI RYEONG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 433 684 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados antifúngicos de triazol, método para la preparación de los mismos y composición farmacéutica que contiene los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados antifúngicos de triazol, un método para la preparación de los mismos, y una composición farmacéutica que contiene los mismos como principio activo.

Antecedentes de la invención

Los pacientes que tiene inmunidad reducida tales como los que se someten a terapia química contra el cáncer, se recuperan de trasplantes de órganos, y padecen SIDA están en gran riesgo de infección fúngica, principalmente por patógenos oportunistas tales como *Candida* spp., *Aspergillus* spp., y *Cryptococcus neoformans*. Los antifúngicos disponibles en el mercado no son eficaces en tales casos debido a los problemas de toxicidad y el estrecho espectro de actividad.

Se han desarrollado un número de compuestos antifúngicos, por ejemplo, derivados de triazol administrables por vía oral representados por fluconazol (patente en GB No. 2099818), itraconazol (patente en EE UU No. 4.267.179) y voriconazol (patente EP No. 0440372). Sin embargo, ninguno de ellos muestra actividad inhibidora lo suficientemente eficaz para controlar los hongos oportunistas que causan infección letal en tales pacientes descritos anteriormente.

Muchos de los antifúngicos convencionales tienen una estructura que comprende un triazol que tiene un sustituyente heterocíclico adicional. Se divulgan, por ejemplo, derivados de triazol que tienen: un isoxazol de cinco miembros (patente EP No. 0241232); un grupo triazolona (Patente EP No. 0659751); y un anillo pirazol (patente japonesa No. 3415865 y publicación de patente internacional No. WO 2001/79196).

El documento D1 (patente EP No. 0548553) divulga la producción y uso de compuestos azoles ópticamente activos que son útiles como agentes antifúngicos. El documento D2 (patente EP No. 0667346) proporciona procesos para la preparación de compuestos antifúngicos y sus intermedios.

Sin embargo, los derivados convencionales divulgados en las patentes mencionadas anteriormente no son completamente satisfactorios en el tratamiento de la infección fúngica grave.

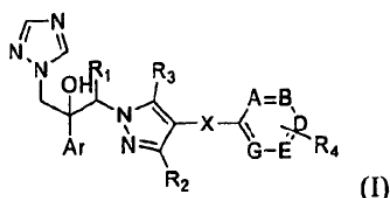
Compendio de la invención

Según esto, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto de triazol novedoso que tenga actividad antifúngica contra varios patógenos, o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método para preparar tal compuesto.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección fúngica que comprenda dicho compuesto, o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno o un haloalquilo de C₁-C₄;

R₁ es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄;

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, nitro, ciano, amino, hidroxilo, -NR₅R₆, -CONR₅R₆, -CH₂-CO-R₅, -CH₂-OCO-R₅, -

CO-R₅, -COOR₅, -C(=NR₅)NHR₇, -C(=NR₇)OR₇, -SO₂R₇, -NR₅SO₂R₇ o aril-alquilo de C₁-C₄, el grupo arilo es fenilo o naftilo sin sustituir o sustituido con al menos un halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, nitro, ciano, hidroxilo o hidroximetilo, en donde R₄ puede representar dos o más sustituyentes independientemente seleccionados de los sustituyentes anteriormente mencionados;

X es alquilo de C₁-C₄, alqueno de C₁-C₄, o alquino de C₁-C₄ insaturado o sustituido con al menos un halógeno; O; NR₂; CONR₂; R₂-O; R₂-NR₃; R₂-OR₃, R₂-CO-R₃; o Q-P insaturado o sustituido con O o alquilo de C₁-C₄; Q es un enlazador, CO o alquilo de C₁-C₄, y P es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno u oxígeno; y

A, B, D, E y G son cada uno independientemente nitrógeno o carbono fusionados para formar un grupo fenilo, piridina, pirimidina o triacina, que está opcionalmente fusionado con X para formar un anillo,

en el que

R₅ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, -COCF₃ o el aril-alquilo de C₁-C₄ definido para R₂;

R₆ es hidrógeno, -CONH₂, -COCH₃, -CN, o -(alquilo de C₁-C₄)-NH₂;

R₇ es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, o el aril-alquilo de C₁-C₄ definido para R₂; y

Z es 0, 1 o 2.

Descripción detallada de la invención

Entre los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se prefieren esos en donde:

Ar es fenilo sustituido con al menos un halógeno o haloalquilo de C₁-C₄;

R₁ es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄;

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, nitro, ciano, amino o hidroxilo, en donde R₄ puede representar dos o más sustituyentes independientemente seleccionados de los sustituyentes anteriormente mencionados;

X es alquilo de C₁-C₄ o alqueno de C₁-C₄ sin sustituir o sustituido con halógeno; O; NR₂; CONR₂; R₂-O; R₂-NR₃; R₂-OR₃, R₂-CO-R₃; o Q-P sin sustituir o sustituido con O o alquilo de C₁-C₄, Q es un enlazador, CO o alquilo de C₁-C₄, y P es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno u oxígeno;

A, B, D, E y G son cada uno independientemente nitrógeno o carbono fusionados para formar un grupo fenilo, piridina, pirimidina o triacina, que está opcionalmente fusionado con X para formar un anillo.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) según la presente invención son:

- 1) 1-(4-clorofenil)-3-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona;
- 2) 4-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo,
- 3) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 4) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorobencilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 5) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorofenilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 6) (2R,3R)-3-(4-(4-Bromofenilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 7) (2R,3R)-3-(4-(4-Nitrofenilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 8) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorofenil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 9) (2R,3R)-3-(4-(4-Bromofenil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 10) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorobencilidenamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 11) N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-fluorobenzamida;
- 12) 4-Cloro-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 13) 4-Cloro-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-N-metilbenzamida;

- 14) N-(4-Clorofenil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15) (4-Clorofenil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 5 16) 1-(4-Clorofenil)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino)etanona,
- 17) 1-(2,2-Dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
- 18) 3-(4-Clorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea;
- 10 19) 1-(2,2-Dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-trifluorometil)fenil)urea;
- 20) 3-(4-Terc-butilfenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea;
- 15 21) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea;
- 22) 1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 23) 3-(4-Clorofenil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 20 24) 1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-3-(4-trifluorometil)fenil)imidazol-2(3H)-ona;
- 25) 3-(4-Terc-butilfenil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 25 26) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 27) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 28) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 30 29) 1-(4-Clorofenil)-4-((1-(2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-ona;
- 30) (1-(2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona;
- 35 31) (4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il)(1-(2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 32) (1-(2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metanona;
- 33) (1-(2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-N-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 34) N-(4-Clorofenil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35) N-(4-Clorofenil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-N,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 36) (4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il)(1-(2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 37) (1-(2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metanona;
- 38) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 50 39) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 40) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluoroestiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 41) (2R,3R,E)-3-(4-(4-Cloroestiril)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 42) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 43) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-trifluorometil)estiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 55 44) (2R,3R,E)-3-(4-(3,4-Dicloroestiril)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 45) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenil)etiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 46) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2,4-difluorofenil)etiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 47) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)etiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 48) 4-((1-(2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)etiril)benzonitrilo;
- 60 49) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 50) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorobencil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 51) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(piridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 52) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 65 53) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(pirazin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;

- 54) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(6-metilpiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 55) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(5-nitropiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 56) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 57) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(2-(6-nitropiridin-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 58) 5-(((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)nicotinonitrilo;
 59) (2R,3R,E)-3-(4-(2-(5-Cloropiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 60) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-iletinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 61) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(piridin-3-iletinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 62) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(5-nitropiridin-2-iletinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 63) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(6-nitropiridin-3-iletinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 64) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(3-metil-5-nitropiridin-2-iletinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 65) (2R,3R)-3-(4-((5-Cloropiridin-2-il)etinil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 66) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
 67) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(quinoxalin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol; y
 68) (2R,3R)-3-(4-(Benzofuran-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.

A menos que se especifique de otra manera, el término “halógeno” o “halo”, como se usa en el presente documento, representa un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique de otra manera, el término “alquilo”, como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, ejemplos del cual incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

A menos que se especifique de otra manera, el término “haloalquilo”, como se usa en el presente documento, significa un radical en el que uno o más sustituyentes hidrógenos de un grupo alquilo (como se ha definido anteriormente) se sustituyen con uno o más halógenos idénticos o diferentes, ejemplos de los cuales incluyen trifluorometilo, triclorometilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentacloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-cloropropilo, 3,3-dicloropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentacloropropilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-clorobutilo, 4-fluorobutilo, 4-yodobutilol, y 4-bromobutilo.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo”, a menos que se especifique de otra manera, significa un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, ejemplificado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi”, a menos que se especifique de otra manera, significa O-alquilo (en donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente), ejemplos del cual son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxi”, a menos que se especifique de otra manera, significa un radical alcoxi en el que uno o más sustituyentes hidrógeno se sustituyen con uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes. Los ejemplos de “haloalcoxi” como se usa en el presente documento incluyen trifluorometoxi, fluorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi y 4-clorobutoxi, pero no están limitados a los mismos.

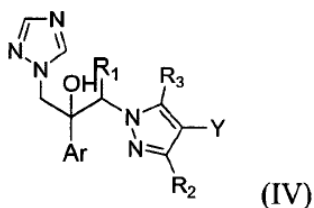
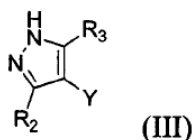
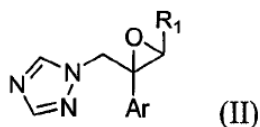
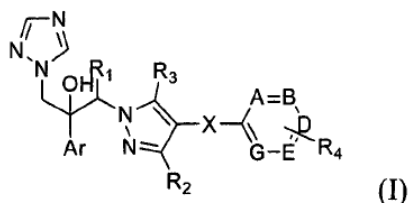
El término “aril-alquilo de C₁-C₄”, como se usa en el presente documento, significa un sustituyente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno de un alquilo de C₁-C₄ se sustituye con un grupo arilo. El término “arilo” es un radical hidrocarbonado aromático tal como fenilo o naftilo, a menos que se indique de otra manera.

El compuesto de fórmula (I) según la presente invención contiene centros quirales en las posiciones C2 y C3. Es decir, el compuesto inventivo de fórmula (I) tiene una configuración (2R,3R) ópticamente pura en la posición C2 y C3. Por tanto, se debe entender que el compuesto de la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique de otra manera.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable derivada usando un ácido inorgánico u orgánico conocido en la técnica respecto a la preparación de antifúngicos

convencionales. Los ejemplos representativos de los ácidos usados en la presente invención incluyen ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico y ácido oxálico.

- 5 Según otra forma de realización, se proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (I) que comprende los pasos de: dejar que un compuesto de fórmula (II) reaccione con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (IV); y convertir un compuesto de fórmula (IV) a un compuesto de fórmula (I), o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los métodos conocidos en la técnica:

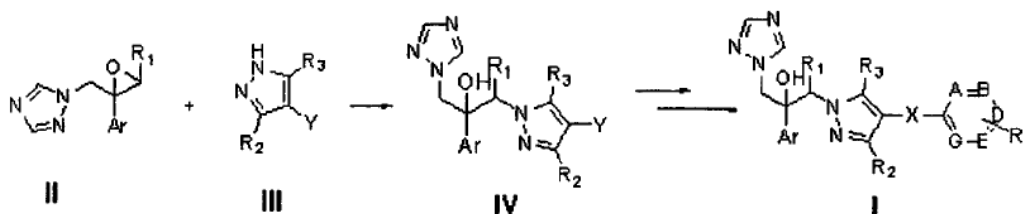


en donde Ar, A, B, D, E, G, X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

Y es -NO₂, -B(OH)₂, -B(OC(CH₃)₂)₂, -CHO, Cl, Br, I, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CO₂H, -NH₂, -COCl, -CH=CH₂, o -C≡CH.

El método inventivo para preparar el compuesto de fórmula (I) se muestra en el esquema de reacción A.

Esquema de reacción A



en donde Ar, A, B, D, E, G, X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

Y es -NO₂, -B(OH)₂, -B(OC(CH₃)₂)₂, -CHO, Cl, Br, I, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CO₂H, -NH₂, -COCl, -CH=CH₂, o -C≡CH.

El compuesto de fórmula (II) usado como material de partida en el esquema de reacción A se puede preparar mediante un método convencional (véase, *Chem. Pharm. Bull.* Tasaka et al., **1993**, 41(6), 1035-1042), y el compuesto de fórmula (III) está comercialmente disponible, o se puede preparar según cualquiera de los métodos convencionales.

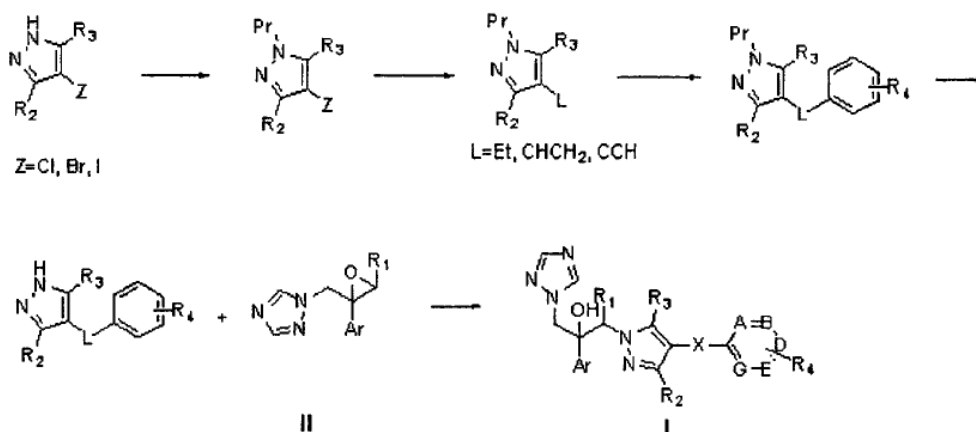
El compuesto de fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) según el método convencional (véase, *J. Org. Chem.* Erdélyi et al., **2001**, 66(12), 4165-4169; *Tetrahedron*, Haley et al., **2004**, 60(5), 1215-1223; *Org. Lett.* Sa et al., **2003**, 5(17), 3119-3121), y dependiendo del sustituyente Y de la fórmula (III), se puede usar un método apropiado.

La reacción según la presente invención se puede llevar a cabo en un solvente orgánico polar que es preferiblemente metanol, acetonitrilo, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano, mientras que la base usada en la presente invención puede ser una base inorgánica tal como hidruro de sodio (NaH), carbonato de potasio (K_2CO_3) o metóxido de sodio (NaOMe), o una base orgánica tal como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

La reacción para preparar el compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 30 a 200°C, durante 2 minutos a 24 horas con agitación.

El compuesto de fórmula (I) se puede obtener mediante conversión del compuesto de fórmula (IV) así obtenido según un método convencional (véase, *Tetrahedron Lett.* Arya et al., **1995**, 36(25), 4369-4372). De forma alternativa, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede sintetizar usando el método descrito [*J. Hetero. Chem.* Miller et al., **1993**, 30, 755-763; *Synthesis*, Kuang et al., **2005**, 1319-1325] como se muestra en el esquema de reacción B:

Esquema de reacción B



en donde,

Ar, A, B, D, E, G, X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

Pr es un grupo protector para el grupo NH del anillo pirazol seleccionado del grupo que consiste en bencilo, para-metoxibencilo, tritilo, metoximetilo, 2-metoxietoxi metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo o 1-etoxietilo.

El compuesto de fórmula (I), o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención tiene actividad antifúngica excelente contra varios hongos patógenos. Los ejemplos representativos de los hongos incluyen *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Absidia* spp., *Blastomyces* spp., y *Rhizopus* spp.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección fúngica que comprende el compuesto de fórmula (I), o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéuticamente aceptable se puede formular con el compuesto de la presente invención, o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico inerte para la administración oral, parenteral o tópica en varias formas farmacéuticas usando métodos convencionales.

La composición para administración oral puede tomar varias formas tales como comprimido o cápsulas, tales formulaciones pueden comprender el principio activo junto con agentes diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina), y lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico y una sal de magnesio o calcio del mismo y/o polietilenglicol). Además, estos comprimidos pueden comprender agentes aglutinantes tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y puede comprender además disgregantes tales como almidón,

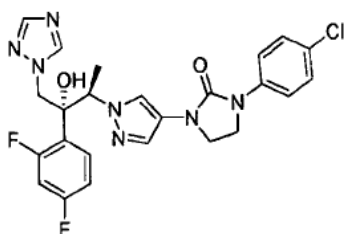
agarosa, alginato o una sal de sodio del mismo o una mezcla efervescente y/o agentes de absorción, coloración, saborizantes y edulcorantes.

Además, la composición farmacéutica inventiva puede tomar formas de preferiblemente inyecciones que comprenden además soluciones o suspensiones acuosas isotónicas cuando se formulan para la administración parenteral.

La dosis del principio activo se puede ajustar a la luz de varios factores relevantes incluyendo la afección que se va a tratar, la gravedad de los síntomas del paciente, la vía de administración, el sexo y la opinión del médico. La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención la pueden determinar fácilmente los expertos en la materia. El compuesto inventivo se puede administrar por vía oral o parenteral en una cantidad efectiva que varía desde aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg (peso corporal), preferiblemente de 0,05 a 100 mg/kg (peso corporal) por día en caso de un mamífero incluyendo un ser humano en una única dosis o en dosis divididas.

Los siguientes ejemplos se pretenden para ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su ámbito.

Ejemplo 1: 1-(4-Clorofenil)-3-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona



Paso 1: (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se resuspendieron 4-nitropirazol (0,5 g, 4,42 mmoles) y 1-(((2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiran-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol (0,93 g, 3,68 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadió allí carbonato de potasio anhidrido (0,61 g, 4,44 mmoles), seguido por calentamiento a 180°C durante 5 minutos por irradiación de microondas mientras se agitaba. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml), y el extracto se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 75%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,53(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,45(m, 1H), 6,80(m, 2H), 5,11(q, 1H), 4,97(d, 1H, J=14,3Hz), 3,67(d, 1H, J=14,3Hz), 1,37(d, 3H, J=7,1Hz).

Paso 2: (2R,3R)-3-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se disolvió el (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol obtenido en el paso 1 (0,2 g, 0,55 mmoles) en metanol (15 ml) y se añadió allí paladio al 5% sobre carbón (5%Pd/C, 0,02 g), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,16 g, rendimiento del 87%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,86(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,47(m, 1H), 7,30(s, 1H), 7,26(s, 1H), 6,78(m, 2H), 5,88(s, 1H), 4,91-4,78(m, 2H), 3,63(d, 1H, J=14,3Hz), 1,27(d, 3H, J=7,0Hz).

Paso 3: (2R,3R)-3-(4-(2,2-Dietoxietilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se disolvió el (2R,3R)-3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol obtenido en el paso 2 (0,12 g, 0,35 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añadió lentamente trietilamina (0,058 g, 0,42 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió a la misma bromoacetaldehído dietil acetal (0,065 ml, 0,42 mmoles), seguido por agitación a 80°C durante 4 horas. La reacción se terminó añadiendo agua helada (0,1 ml) a la misma. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y el extracto se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,071 g, rendimiento del 44%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,84(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,45(m, 1H), 7,25(s, 1H), 7,24(s, 1H), 6,76(m, 2H), 5,83(s, 1H), 5,28(s, 1H), 4,85(q, 1H), 4,79(d, 1H, $J=14,7\text{Hz}$), 4,68(t, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 3,74(m, 2H), 3,57(m, 3H), 3,11(d, 2H, $J=5,5\text{Hz}$), 1,24(m, 9H).

- 5 Paso 4: 3-(4-Clorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea [véase, *Chem. Pharm. Bull.* Ichikawa et al., **2000**, 48(12), 1947-1953]

10 El (2R,3R)-3-(4-(2,2-dietoxietilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol obtenido así en el paso 3 (0,06 g, 0,14 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se añadió allí 4-clorofenilisocianato (0,017 ml, 0,14 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y el extracto se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,076 g, rendimiento del 95%).

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,15(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,58(m, 2H), 7,55(s, 1H), 7,45(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,15(m, 1H), 6,65(m, 2H), 5,74(s, 1H), 4,91(q, 1H), 4,79(d, 1H, $J=14,7\text{Hz}$), 4,78(t, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 4,30(m, 2H), 3,46(m, 3H), 3,31(d, 2H, $J=5,5\text{Hz}$), 1,31(m, 9H).

- 20 Paso 5: 3-(4-Clorofenil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona

25 La 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea obtenida en el paso 4 (0,07 g, 0,12 mmoles) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió HCl 1 N (2 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, y se neutralizó usando hidrogenocarbonato de sodio acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y el extracto se lavó sucesivamente con agua destilada (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,056 g, rendimiento del 95%).

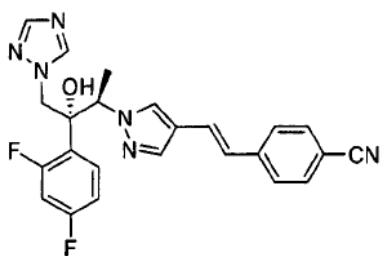
30 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,28(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,58(d, 2H), 7,51(m, 1H), 7,41(d, 2H), 6,79(m, 2H), 6,72(m, 2H), 5,59(s, 1H), 5,05(q, 1H), 4,89(d, 1H, $J=14,3\text{Hz}$), 3,65(d, 1H, $J=14,3\text{Hz}$), 1,35(d, 3H, $J=6,9\text{Hz}$).

- 35 Paso 6: 1-(4-Clorofenil)-3-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona [véase, *Chem. Pharm. Bull.* Ichikawa et al., **2000**, 48(12), 1935-1946; *Chem. Pharm. Bull.* Kitazaki et al., **1999**, 47(3), 351-359]

40 La 3-(4-clorofenil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona obtenida en el paso 5 (0,026 g, 0,051 mmoles) se disolvió en ácido acético (1 ml), y se añadió paladio al 5% sobre carbón (5% Pd/C, 0,01 g), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,016 g, rendimiento del 62%).

45 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,09(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,60-7,54(m, 3H), 7,47(m, 1H), 7,33(d, 2H), 6,80(m, 2H), 5,69(s, 1H), 5,01(q, 1H), 4,86(d, 1H, $J=14,6\text{Hz}$), 4,01(t, 2H), 3,91(t, 2H), 3,61(d, 1H, $J=14,2\text{Hz}$), 1,33(d, 3H, $J=7,0\text{Hz}$).

Ejemplo 2: 4-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo



50

Paso 1: 1-(1-Etoxietyl)-4-yodo-1H-pirazol

55 Se resuspendió 4-yodo-1H-pirazol (3,0 g) en benceno (150 ml) y la suspensión se calentó mientras se agitaba. Se añadió a la misma etil vinil éter (4,4 ml), se añadió a la misma HCl concentrado gota a gota, y la mezcla resultante se

agitó a 60°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se concentró por evaporación a presión reducida, y el residuo se neutralizó usando hidrogenocarbonato de sodio saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y el extracto se lavó sucesivamente con agua destilada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo transparente (3,0 g, rendimiento del 73%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,54(s, 1H), 7,41(s, 1H), 5,40(q, 1H, J=6,0 Hz), 3,38-3,18(m, 2H), 1,54(d, 3H, J=6,0 Hz), 1,05(t, 3H, J=7,1 Hz).

Paso 2: 4-((E)-2-(1-(1-Etoxietyl)-1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo

El 1-(1-etoxietil)-4-yodo-1H-pirazol obtenido en el paso 1 (162,0 mg) se resuspendió en N,N-metilformamida (5,0 ml) y se añadieron allí 4-vinilbenzonitrilo (157,3 mg), bromuro de tetrabutylamonio (19,6 mg), acetato de paladio (41,0 mg) y carbonato de potasio (210,4 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 20 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se filtró a través de gel de sílice, y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). El extracto se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,11 g, rendimiento del 61%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,73(s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,61(d, 2H, J=8,3 Hz), 7,50(d, 2H, J=8,3 Hz), 7,08(d, 1H, J=16,4 Hz), 6,84(d, 1H, J=16,4 Hz), 5,52(q, 1H, J=6,0 Hz), 3,52-3,33(m, 2H), 1,68(d, 3H, J=6,0 Hz), 1,17(t, 3H, J=7,0 Hz).

Paso 3: 4-((E)-2-(1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo

El 4-((E)-2-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo obtenido en el paso 2 (66,1 mg) se resuspendió en HCl 1 N (3 ml) y tetrahydrofurano (6 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se hizo reaccionar mediante irradiación de microondas a 80°C durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y el extracto se neutralizó usando hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml), seguido por lavado con agua destilada (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,045 g, rendimiento del 93%).

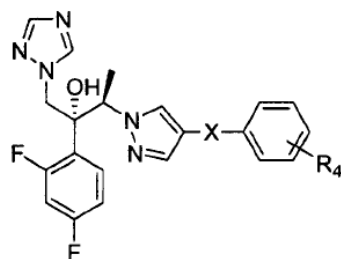
^1H RMN (CDCl_3): δ 7,81(s, 2H), 7,68-7,60(m, 2H), 7,55-7,50(m, 2H), 7,12(d, 2H, J=16,4 Hz), 6,88(d, 1H, J=16,4 Hz).

Paso 4: 4-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo

El 1-(((2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil oxiran-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol obtenido en el paso 3 (55,9 mg) se resuspendió en N,N-dimetilformamida (1,6 ml), y se añadieron allí carbonato de calcio (41,9 mg) y 4-((E)-2-(1H-pirazol-4-il)vinil)benzonitrilo (39,5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos en una atmósfera de argón, y se hizo reaccionar por irradiación de microondas a 180°C durante 15 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y el extracto se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el título del compuesto (0,039 g, rendimiento del 43,5%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,88(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,70(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,53-7,49(m, 3H), 7,10(d, 1H, J=16,4 Hz), 6,88(d, 1H, J=16,4 Hz), 6,83-6,77(m, 2H), 5,70(bs, 1H), 5,07(q, 1H, J=7,0 Hz), 4,89(d, 1H, J=14,0 Hz), 3,66(d, 1H, J=14,2 Hz), 1,35(d, 3H, J=7,0 Hz).

Ejemplos 3 a 32

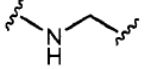
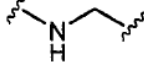
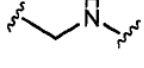
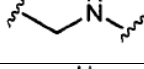
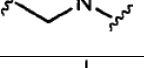
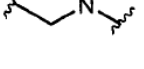
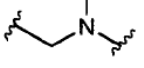
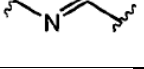
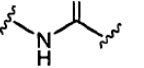
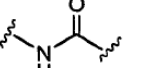
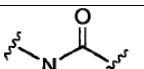
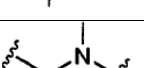
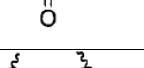
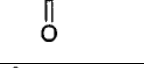
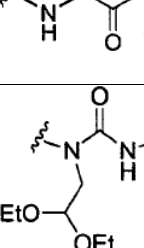


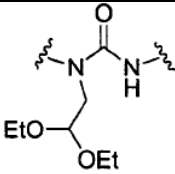
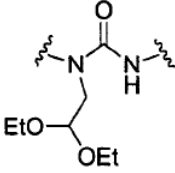
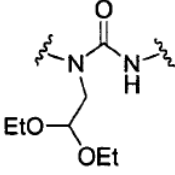
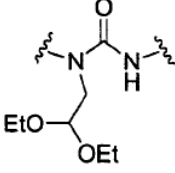
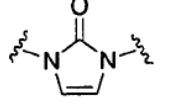
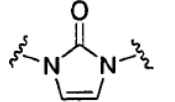
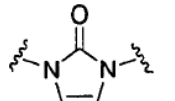
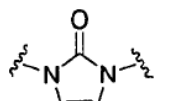
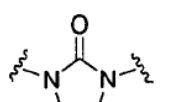
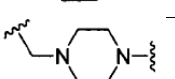
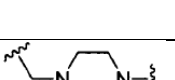
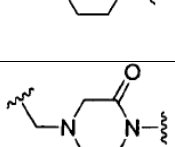
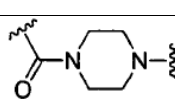
(Ia)

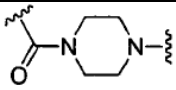
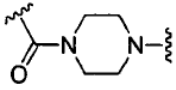
Se realizaron procedimientos similares a los del ejemplo 1 para sintetizar varios compuestos representados por la fórmula (Ia), enumerándose X y R₄ en la tabla 1:

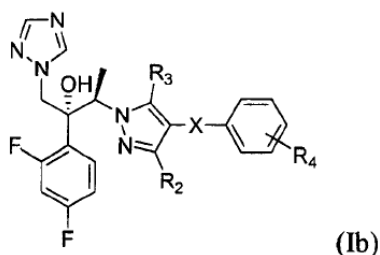
Tabla 1

5

Ejemplos	X	R ₄	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ
3		4-F	7,87(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,43-7,42(m, 1H), 7,28(s, 1H), 7,23-7,22(m, 3H), 7,18(s, 1H), 7,02(s, 1H), 6,79-6,72(m, 2H), 4,83-4,77(q, 1H), 4,70(d, 1H), 3,41(d, 1H), 1,22(d, 3H).
4		4-Cl	7,82(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,44-7,42(m, 1H), 7,28(s, 1H), 7,24-7,22(m, 3H), 7,18(s, 1H), 7,02(s, 1H), 6,79-6,72(m, 2H), 4,83-4,77(q, 1H), 4,70(d, 1H), 3,41(d, 1H), 1,22(d, 3H).
5		4-Cl	7,83(s, 1H), 7,66(s, 2H), 7,57(s, 1H), 7,53-7,45(m, 1H), 7,14(d, 2H), 6,82-6,76(q, 2H), 6,60(d, 2H), 5,04-4,97(q, 1H), 4,80(d, 1H), 4,21(s, 2H), 3,61(d, 1H), 1,31(d, 3H).
6		4-Br	7,97(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,43(s, 1H), 7,38(s, 1H), 7,28-7,25(d, 2H), 6,98-6,96(m, 1H), 6,83-6,76(m, 2H), 6,54-6,51(d, 2H), 4,93-4,76(m, 3H), 4,16(s, 2H), 3,41(s, 3H), 1,43(d, 3H).
7		4-NO ₂	8,12(d, 2H), 7,79(s, 1H), 7,70(s, 2H), 7,58-7,47(m, 2H), 6,83-6,76(mm, 2H), 6,61(d, 2H), 5,09-5,02(q, 1H), 4,81(d, 1H), 4,33(s, 2H), 3,67(d, 1H), 1,31(d, 3H).
8		4-Cl	7,95(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,43(s, 1H), 7,38(s, 1H), 7,15-7,12(d, 2H), 6,98-6,95(m, 1H), 6,85-6,79(m, 2H), 6,58(d, 2H), 4,91(d, 1H), 4,83-4,76(m, 2H), 4,16(s, 1H), 3,41(s, 3H), 1,43(d, 3H).
9		4-Br	7,97(s, 1H), 7,95(s, 1H), 7,43(s, 1H), 7,38(s, 1H), 7,28(s, 1H), 7,25(s, 1H), 6,98-6,96(m, 1H), 6,83-6,76(m, 2H), 6,52(d, 2H), 4,93-4,76(m, 3H), 4,16(s, 2H), 3,41(s, 3H), 1,43(d, 3H).
10		4-F	8,59(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,89-7,83(m, 3H), 7,77(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,52(m, 1H), 7,19-7,13(m, 2H), 6,81-6,78(m, 2H), 5,07-5,00(q, 1H), 4,91(d, 1H), 3,9(d, 1H), 1,37(d, 3H).
11		4-F	8,64(s, 1H), 8,32(s, 1H), 7,92-7,87(m, 2H), 7,82(s, 1H), 7,64(d, 2H), 7,47(d, 1H), 7,12(t, 2H), 6,80-6,74(m, 2H), 5,02-4,95(q, 1H), 4,85(d, 1H), 3,62(d, 1H), 1,30(d, 3H).
12		4-Cl	8,75(s, 1H), 8,33(s, 1H), 7,82(d, 2H), 7,65(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,46(m, 1H), 7,41(d, 2H), 6,78(m, 2H), 5,71(s, 1H), 4,98(q, 1H), 4,84(d, 1H), 3,62(d, 1H), 1,30(d, 3H).
13		4-Cl	7,95(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,19(m, 5H), 6,80(m, 4H), 4,64(m, 2H), 3,37(s, 3H), 3,24(d, 1H), 1,37(d, 3H).
14		4-Cl	7,74(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,53(s, 1H), 7,43-7,39(m, 3H), 7,21-7,18(m, 3H), 6,98(s, 1H), 6,79-6,73(m, 2H), 4,91-4,89(q, 1H), 4,76(d, 1H), 3,41-3,40(m, 4H), 1,27(d, 3H).
15		4-Cl	8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,94(d, 2H), 7,64(d, 2H), 7,5(s, 1H), 7,4(s, 1H), 7,15(m, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,52(q, 1H), 4,31(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
16		4-Cl	7,96(s, 1H), 7,93(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,51-7,43(m, 3H), 7,31-7,29(m, 2H), 6,82-6,75(m, 2H), 4,94-4,87(q, 1H), 4,82(d, 1H), 4,48(s, 2H), 3,61(s, 1H), 1,32(d, 3H).
17		4-F	8,14(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,58(m, 2H), 7,55(s, 1H), 7,45(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,15(m, 1H), 6,65(m, 2H), 5,74(s, 1H), 4,91(q, 1H), 4,81(d, 1H), 4,78(t, 1H), 4,30(m, 2H), 3,46(m, 3H), 3,31(d, 2H), 1,29(m, 9H).

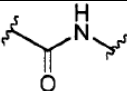
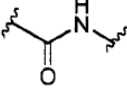
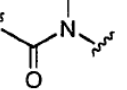
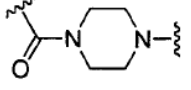
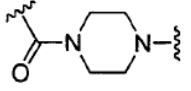
18		4-Cl	8,15(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,58(m, 2H), 7,55(s, 1H), 7,45(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,15(m, 1H), 6,65(m, 2H), 5,74(s, 1H), 4,91(q, 1H), 4,79(d, 1H), 4,78(t, 1H), 4,30(m, 2H), 3,46(m, 3H), 3,31(d, 2H), 1,31(m, 9H)
19		4-CF ₃	8,17(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,58(m, 2H), 7,50(s, 1H), 7,45(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,15(m, 1H), 6,65(m, 2H), 5,74(s, 1H), 4,91(q, 1H), 4,82(d, 1H), 4,78(t, 1H), 4,30(m, 2H), 3,46(m, 3H), 3,35(d, 2H), 1,27(m, 9H)
20		4- <i>tert</i> -Bu	8,21(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,58(m, 2H), 7,50(s, 1H), 7,48(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,15(m, 1H), 6,65(m, 2H), 5,74(s, 1H), 4,91(q, 1H), 4,82(d, 1H), 4,78(t, 1H), 4,30(m, 2H), 3,46(m, 3H), 3,35(d, 2H), 1,33(s, 9H), 1,19 (m, 9H)
21		2,4-Cl	8,15(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,86(m, 2H), 7,55(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,15(m, 1H), 6,65(m, 2H), 5,74(s, 1H), 4,91(q, 1H), 4,79(d, 1H), 4,78(t, 1H), 4,30(m, 2H), 3,46(m, 3H), 3,31(d, 2H), 1,29(m, 9H)
22		4-F	8,28(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,55(m, 2H), 7,46(m, 1H), 7,14(m, 2H), 6,98(m, 2H), 6,84(m, 2H), 5,62(s, 1H), 5,05(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,65(d, 1H), 1,34(d, 3H).
23		4-Cl	8,28(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,58(d, 2H), 7,51(m, 1H), 7,41(d, 2H), 6,79(m, 2H), 6,72(m, 2H), 5,59(s, 1H), 5,05(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,65(d, 1H), 1,35(d, 3H).
24		4-CF ₃	8,25(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,58(d, 2H), 7,51(m, 1H), 7,41(d, 2H), 6,79(m, 2H), 6,72(m, 2H), 5,59(s, 1H), 5,21(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,55(d, 1H), 1,33(d, 3H).
25		4- <i>tert</i> -Bu	8,33(s, 1H), 8,13(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,55(d, 2H), 7,51(m, 1H), 7,41(d, 2H), 6,81(m, 2H), 6,72(m, 2H), 5,59(s, 1H), 5,08(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,45(d, 1H), 1,29(d, 3H).
26		2,4-Cl	8,21(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,58(d, 2H), 7,51(m, 1H), 7,41(d, 2H), 6,79(m, 2H), 6,72(m, 2H), 5,59(s, 1H), 5,05(q, 1H), 4,91(d, 1H), 3,83(d, 1H), 1,33(d, 3H).
27		4-F	7,87(s, 1H), 7,66(s, 1H), 7,64(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,50-7,48(m, 1H), 6,99-6,76(m, 6H), 5,02-5,00(q, 1H), 4,83(d, 1H), 3,61(d, 1H), 3,53(s, 2H), 3,14-3,12(m, 4H), 2,65-2,63(m, 4H), 1,33(d, 3H).
28		4-NO ₂	8,12(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,66(d, 2H), 7,56(s, 1H), 7,50-7,48(q, 1H), 6,83-6,76(m, 4H), 5,03-5,00(q, 1H), 4,83(d, 1H), 3,60(d, 1H), 3,54(s, 2H), 3,46-3,43(m, 4H), 2,64-2,61(m, 4H), 1,33(d, 3H).
29		4-Cl	7,85(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,49-7,47(m, 2H), 7,37-7,35(m, 1H), 7,27(s, 1H), 6,80-6,75(m, 2H), 5,02-4,99(q, 1H), 4,82(d, 1H), 4,44(s, 2H), 3,68-3,62(m, 2H), 3,59-3,52(m, 3H), 3,40(s, 1H), 2,87-2,83(m, 1H), 1,30(d, 3H).
30		4-F	8,02(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,51(m, 1H), 7,22(d, 2H), 6,83(d, 2H), 6,81(m, 2H), 5,58(s, 1H), 5,08(q, 1H), 4,87(d, 1H), 3,88(t, 4H), 3,53(d, 1H), 3,11(t, 4H), 1,31(d, 3H)

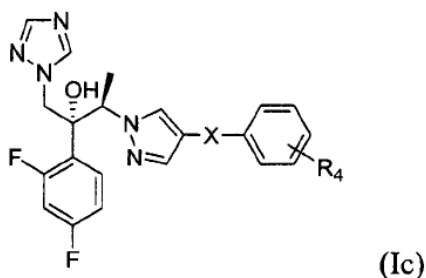
31		4-Cl	8,07(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,48(m, 1H), 7,22(d, 2H), 6,83(d, 2H), 6,77(m, 2H), 5,58(s, 1H), 5,08(q, 1H), 4,87(d, 1H), 3,88(t, 4H), 3,67(d, 1H), 3,19(t, 4H), 1,33(d, 3H).
32		4-NO ₂	8,14(s, 1H), 8,14(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,56(m, 1H), 6,78(m, 4H), 5,57(s, 1H), 5,10(q, 1H), 4,88(d, 1H), 3,94(t, 4H), 3,68(d, 1H), 3,53(t, 4H), 1,34(d, 3H).

Ejemplos 33 a 38

5 Se realizaron procedimientos similares a los del ejemplo 1 para sintetizar varios compuestos representados por la fórmula (Ib), enumerándose X, R₂, R₃ y R₄ en la tabla 2:

Tabla 2

Ejemplos	X	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ
33		CH ₃	H	4-F	8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,62(s, 2H), 7,3(s, 1H), 7,15(s, 3H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,33-4,30(m, 3H), 2,79(s, 3H), 1,61(s, 3H)
34		CH ₃	H	4-Cl	8,17(s, 1H), 7,86(m, 2H), 7,71(s, 1H), 7,60(m, 3H), 7,30(m, 2H), 5,66(s, 1H), 5,01(q, 1H), 4,87(d, 1H, J=14,3Hz), 3,71(d, 1H, J=14,2Hz), 2,58(s, 3H), 1,39(d, 3H)
35		CH ₃	H	4-Cl	7,74(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,53(s, 1H), 7,43-7,39(m, 3H), 7,21-7,18(m, 3H), 6,98(s, 1H), 6,79-6,73(m, 2H), 4,91-4,89(q, 1H), 4,76(d, 1H), 3,41-3,40(m, 4H), 1,27(d, 3H).
36		CH ₃	H	4-Cl	8,32(s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92(s, 2H), 7,75(s, 1H), 7,53(m, 1H), 6,89(m, 4H), 5,70 (s, 1H), 5,01(q, 1H), 4,83(d, 1H), 3,86(t, 4H), 3,78(d, 1H), 3,50(t, 4H), 2,53(s, 3H), 1,38(d, 3H)
37		CH ₃	H	4-NO ₂	8,15(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,82(s, 2H), 7,69(s, 1H), 7,49(m, 1H), 6,80(m, 4H), 5,74(s, 1H), 5,01(q, 1H), 4,83(d, 1H), 3,86(t, 4H), 3,78(d, 1H), 3,50(t, 4H), 2,40(s, 3H), 1,30(d, 3H).

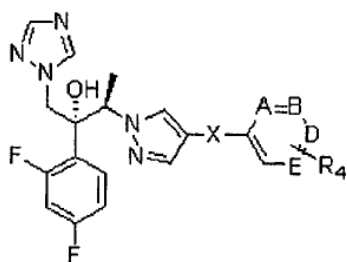
Ejemplos 38 a 50

Se realizaron procedimientos similares a los del ejemplo 1 para sintetizar varios compuestos representados por la fórmula (Ic), enumerándose X y R₄ en la tabla 3:

Tabla 3

5

Ejemplos	X	R ₄	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ
38		4-F	8,00(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,48-7,46(m, 1H), 7,41(s, 1H), 7,34(s, 1H), 7,13-7,08(m, 2H), 6,97-6,91(m, 2H), 6,81-6,76(m, 2H), 5,01-4,94(q, 1H), 4,83(d, 1H), 3,50(d, 1H), 2,90-2,77(m, 4H), 1,28(d, 3H).
39		4-Cl	7,99(s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,52-7,32(m, 3H), 7,24-7,21(d, 2H), 7,16-7,06(m, 2H), 6,82-6,76(m, 2H), 4,98(q, 1H), 4,79(d, 1H), 3,48(d, 1H), 2,90-2,81(m, 4H), 1,28(d, 3H).
40		4-F	7,92(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,56-7,39(m, 3H), 7,07-7,01(m, 2H), 6,87(s, 2H), 6,84-6,77(m, 2H), 5,08-5,01(q, 1H), 4,88(d, 1H), 3,67(d, 1H), 1,34(d, 3H).
41		4-Cl	7,83(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,39-7,29(m, 4H), 6,97-6,77(m, 4H), 5,75(s, 1H), 5,08-5,01(q, 1H), 4,87(d, 1H), 3,65(d, 1H), 1,34(d, 3H).
42		4-NO ₂	8,22(s, 1H), 8,19(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,75(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,54(s, 1H), 7,50-7,45(m, 1H), 7,12(d, 1H), 6,96(d, 1H), 6,85-6,78(m, 2H), 5,10-5,03(q, 1H), 4,91(d, 1H), 3,72(d, 1H), 1,35(d, 3H).
43		4-CF ₃	7,87(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,61-7,49(m, 5H), 7,07(d, 1H), 6,86(d, 1H), 6,88-6,78(m, 2H), 5,73(s, 1H), 5,10-4,98(q, 1H), 4,88(d, 1H), 3,67(d, 1H), 1,40(d, 3H).
44		3,4-Cl	7,85(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,54-7,74(m, 2H), 7,40(d, 1H), 7,27-7,24(m, 1H), 6,96(d, 1H), 6,80-6,75(m, 3H), 5,05(q, 1H), 4,87(d, 1H), 3,66(d, 1H), 1,34(d, 3H).
45		4-F	7,94(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,50-7,45(m, 3H), 7,07-7,01(m, 2H), 6,83-6,77(m, 2H), 5,59(bs, 1H), 5,10-5,03(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,63(d, 1H), 1,35(d, 3H).
46		2,4-F	7,97(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,75(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,49-7,45(m, 2H), 6,90-6,77(m, 4H), 5,58(bs, 1H), 5,08-5,03(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,63(d, 1H), 1,34(d, 3H).
47		4-CF ₃ , 4-F	7,92(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,53-7,48(m, 1H), 7,35-7,29(m, 2H), 7,00-6,94(m, 1H), 6,83-6,77(m, 2H), 5,06(q, 1H), 4,89(d, 1H), 3,64(d, 1H), 2,27(s, 3H), 1,34(d, 3H).
48		4-CN	8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,60(d, 2H), 7,50(s, 1H), 7,48(d, 2H), 7,40(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
49		4-F	8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,31(s, 1H), 7,19(s, 1H), 7,15(d, 1H), 7,04(d, 2H), 6,85(d, 2H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 3,81(s, 2H), 1,61(d, 3H).
50		4-Cl	8,13(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,30(s, 1H), 7,17(s, 1H), 7,11(m, 3H), 7,00(d, 2H), 6,65-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,28(d, 1H), 4,06(d, 1H), 3,81(s, 2H), 1,60(d, 3H).

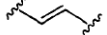
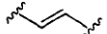
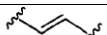
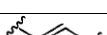
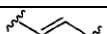
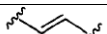
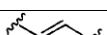
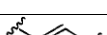
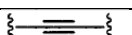
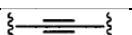
Ejemplos 51 a 65

(Id)

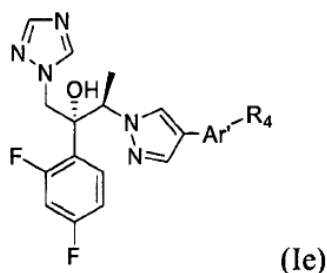
Se realizaron procedimientos similares a los del experimento 2 para sintetizar varios compuestos representados por la fórmula (Id), enumerándose X, A, B, D, E y R₄ en la tabla 4:

Tabla 4

5

Ejemplos	X	A	B	D	E	R ₄	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ
51		N	C	C	C	H	8,63(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,61-7,60(m, 2H), 7,50-7,40(m, 3H), 7,27(t, 2H), 7,20-7,15(m, 2H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
52		C	C	C	N	H	8,71(d, 2H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,51-7,50(m, 3H), 7,40(s, 1H), 7,29(d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,97(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
53		N	C	C	N	H	8,58(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,38(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,84(s, 2H), 7,69(s, 1H), 7,65(d, 1H), 7,54-7,46(m, 1H), 6,95(d, 1H), 6,83-6,77(m, 2H), 5,71(bs, 1H), 5,07(q, 1H), 4,88(d, 1H), 3,67(d, 1H), 1,35(d, 3H).
54		N	C	C	C	3-CH ₃	8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,60(m, 2H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,20-7,15(m, 3H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 2,55(s, 3H), 1,61(d, 3H).
55		N	C	C	C	4-NO ₂	9,56(s, 1H), 8,54(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,60(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,20(d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
56		N	C	C	C	4-NO ₂ 6-CH ₃	9,54(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,60(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,20(d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 2,32(d, 3H), 1,61(d, 3H).
57		C	N	C	C	4-NO ₂	8,89(s, 1H), 8,46-8,42(m, 2H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,99(m, 2H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
58		C	N	C	C	5-CN	9,13(s, 1H), 9,10(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,99(m, 2H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
59		N	C	C	C	4-Cl	8,83(s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,85(d, 1H), 7,68(d, 1H), 7,60(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,20(d, 1H), 6,65-6,61(m, 2H), 4,31(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,04(d, 1H), 1,61(d, 3H).
60		N	C	C	C	H	8,56(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,72(t, 1H), 7,54-7,36(m, 4H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
61		C	N	C	C	H	8,75(s, 1H), 8,57(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40-7,35(m, 2H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 2,32(d, 3H), 1,61(d, 3H).

62		N	C	C	C	4-NO ₂	9,49(s, 1H), 8,65(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
63		C	N	C	C	4-NO ₂	9,01(s, 1H), 8,58(d, 1H), 8,44(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).
64		N	C	C	C	4-NO ₂ 6-CH ₃	9,47(s, 1H), 8,59(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,67-6,61(m, 2H), 4,32(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 2,32(d, 3H), 1,61(d, 3H).
65		N	C	C	C	4-Cl	8,76(s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,73(d, 1H), 7,52(s, 1H), 7,41(s, 1H), 7,14(d, 1H), 6,68-6,60(m, 2H), 4,31(q, 1H), 4,30(d, 1H), 4,05(d, 1H), 1,61(d, 3H).

Ejemplos 66 a 68

- 5 Se realizaron procedimientos similares a los del ejemplo 2 para sintetizar varios compuestos representados por la fórmula (Ie), enumerándose Ar' (un anillo benceno fusionado con un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S) y R₄ en la tabla 5:

10 Tabla 5

Ejemplos	Ar'	R ₄	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ
66		H	8,91(d, 1H), 8,21-8,16(m, 2H), 8,10(s, 1H), 7,93(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,76(t, 1H), 7,71(s, 1H), 7,61-7,58(m, 2H), 7,40(d, 1H), 6,85-6,79(m, 2H), 5,79(s, 1H), 5,19(q, 1H), 4,96(d, 1H), 3,82(d, 1H), 1,45(s, 3H).
67		H	9,11(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,30(s, 1H), 8,10-8,01(m, 2H), 7,83-7,68(m, 3H), 7,53(t, 1H), 7,71(s, 1H), 6,82-6,78(m, 2H), 5,69(s, 1H), 5,18(q, 1H), 4,97(d, 1H), 3,75(d, 1H), 1,43(s, 3H).
68		H	8,14(s, 1H), 7,96(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,56-7,48(m, 3H), 7,27-7,23(m, 2H), 6,81-6,78(m, 2H), 5,68(s, 1H), 5,11(q, 1H), 4,93(d, 1H), 3,70(d, 1H), 1,39(s, 3H).

Ejemplo de formulación 1: Comprimido

- 15 Se granularon cada uno de los compuestos (50 mg) preparados en los ejemplos y estearato de magnesio (20 mg) con almidón soluble (35 mg). A continuación los gránulos se secaron y mezclaron con lactosa (65 mg) y almidón de maíz (30 mg) durante 30 minutos usando un agitador mecánico y una mezcladora. La mezcla se comprimió en comprimidos.

Ejemplo de prueba 1: Ensayo *in vitro* para actividad antifúngica

Cada cepa fúngica que se va a probar se inoculó en agar dextrosa Sabouraud, agar YM, y agar dextrosa de patata y se cultivó a 35°C durante dos a tres días. Se recogieron colonias únicas de tales hongos levaduras del cultivo y se resuspendieron en 5 ml de solución salina estéril al 0,85%, en una cantidad apropiada de modo que la absorbancia a 530 nm fuera 0,108. Las suspensiones se diluyeron en serie 1:50 (medio RPMI 1640 : solución salina estéril) y después se diluyeron adicionalmente 1:20 (medio RPMI 1640 : solución salina estéril) para preparar inóculos líquidos que tenían un recuento de células que variaba desde $1,0 \times 10^3$ hasta $5,0 \times 10^3$ CFU/ml.

Se prepararon las muestras de antifúngicos diluyendo en serie cada uno de los compuestos de la presente invención en medio RPMI 1640 a intervalos de concentraciones desde 0,0156 a 32 µg/ml. Como excipiente, se añadió DMSO a la muestra de antifúngico a una concentración final del 1% (V/V). Se añadieron 0,1 ml de cada una de las soluciones de pruebas diluidas en serie a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido por la adición de 0,1 ml de cada uno de los inóculos fúngicos a los mismos.

A una concentración determinada del compuesto de prueba, se observó crecimiento del hongo, después de 24 horas, a simple vista para todas las especies de levadura excepto para *Cryptococcus neoformans*, y se observó crecimiento del hongo filamentoso, después de 48 horas. Además, usando el indicador de crecimiento alamarBlue, MIC₈₀, se determinó la concentración del compuesto de prueba a la que se produce el 80% de inhibición del crecimiento del hongo basado en el valor observado para el control negativo.

Todas las pruebas se realizaron en duplicado para cada grupo de prueba, y los resultados se dan en la tabla 6:

Tabla 6

Ensayo *in vitro* para la actividad antifúngica (MIC₈₀ µg/ml)

Ejemplos	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
1	≤0,015	8	2	1	0,125	0,25
23	≤0,015	4	0,5	0,125	≤0,015	0,125
38	≤0,015	2	0,25	≤0,015	≤0,015	0,125
39	≤0,015	1	0,5	0,062	≤0,015	≤0,015
40	≤0,015	2	0,25	≤0,015	≤0,015	0,031
41	≤0,015	1	0,5	0,125	≤0,015	≤0,015
45	≤0,015	2	0,5	≤0,015	≤0,015	0,062
53	0,125	-	4	-	0,125	1
Fluconazol	4	>32	4	>32	>32	32

Ejemplos de prueba 2: Ensayo *in vivo* para actividad antifúngica

Se administraron 0,1 ml de una suspensión que contenía 5×10^7 CFU/ml de *Candida albicans* a cada uno de 10 ratones macho mediante inyección intravenosa. Se administraron por vía oral 10 mg/kg de cada uno de los compuestos de prueba al ratón inoculado 2 horas después de la infección fúngica. El compuesto de prueba se administró una vez al día durante siete días. Se determinó el número de ratones que sobrevivieron a la infección fúngica durante 28 días como el % de supervivencia para cada grupo de prueba, y los resultados se dan en la tabla 7:

Tabla 7

	Control (etanol al 10%-polietilenglicol)	Ej. 41	Ej. 45	Fluconazol
% de supervivencia	0	100	100	50

Ejemplo de prueba 3: Ensayo para toxicidad subaguda en ratones

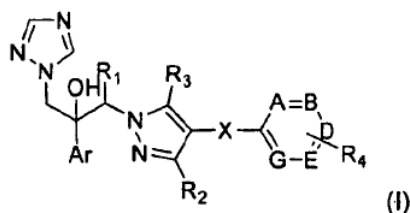
Se realizaron pruebas de citotoxicidad subaguda administrando los compuestos de los ejemplos 41 y 45, cada uno resuspendido en metilcelulosa acuosa al 0,5%, a ratones una vez al día durante 2 semanas. Como resultado, no se observó que ninguno de los ratones padeciera síndromes tóxicos, sin mostrar cambios en los estadios de vida, órganos, enzimas hepáticas y peso del hígado.

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el compuesto inventivo de fórmula (I), o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mostró una actividad antifúngica excelente así como que era seguro *in vivo*. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones fúngicas.

Mientras que la invención se ha descrito con respecto a las formas de realización específicas anteriores, se debe reconocer que los expertos en la materia pueden hacer varias modificaciones y cambios a la invención que también están dentro del ámbito de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

Ar es un fenilo sustituido con al menos un halógeno o un haloalquilo de C₁-C₄;

R₁ es hidrógeno, flúor o alquilo de C₁-C₄;

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, nitrógeno, ciano, amino, hidroxilo, -NR₅R₆, -CONR₅R₆, -CH₂-CO-R₅, -CH₂-OCO-R₅, -CO-R₅, -COOR₅, -C(=NR₅)NHR₇, -C(=NR₇)OR₇, -SO₂R₇, -NR₅SO₂R₇ o aril-alquilo de C₁-C₄, el grupo arilo es fenilo o naftilo sin sustituir o sustituido con al menos un halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, nitrógeno, ciano, hidroxilo o hidroximetilo, en donde R₄ puede representar dos o más sustituyentes independientemente seleccionados de los sustituyentes anteriormente mencionados;

X es alquilo de C₁-C₄, alqueno de C₂-C₄, o alquino de C₂-C₄ sin sustituir o sustituido con al menos un halógeno; O; NR₂; CONR₂; R₂-O; R₂-NR₃; R₂-OR₃; R₂-CO-R₃; o Q-P insaturado o sustituido con O o alquilo de C₁-C₄; Q es un enlazador, CO o alquilo de C₁-C₄, y P es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno u oxígeno; y

A, B, D, E y G son cada uno independientemente nitrógeno o carbono fusionados para formar un grupo fenilo, piridina, pirimidina o triacina, que está opcionalmente fusionado con X para formar un anillo,

en el que

R₅ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, -COCF₃ o el aril-alquilo de C₁-C₄ definido para R₂;

R₆ es hidrógeno, CONH₂, -COCH₃, -CN, o (alquilo de C₁-C₄)-NH₂;

R₇ es alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, o el aril-alquilo de C₁-C₄ definido para R₂; y

Z es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

el alquilo de C₁-C₄ es metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo;

el haloalquilo de C₁-C₄ es trifluorometilo, triclorometilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentacloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-cloropropilo, 3,3-dicloropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentacloropropilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-clorobutilo, 4-fluorobutilo, 4-yodobutilo, o 4-bromobutilo;

el cicloalquilo de C₃-C₆ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

el alcoxi de C₁-C₄ es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi;

el haloalcoxi de C₁-C₄ es trifluorometoxi, fluorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi o 4-clorobutoxi;

el halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo; y

el aril-alquilo de C₁-C₄ es un grupo alquilo de C₁-C₄ que tiene un sustituyente fenilo o naftilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, nitro, ciano, amino o hidroxilo, en donde R₄ puede representar dos o más sustituyentes seleccionados independientemente de los sustituyentes mencionados anteriormente.

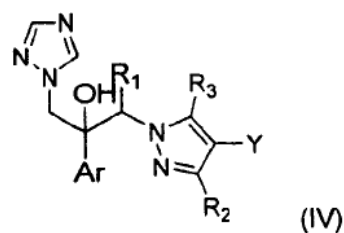
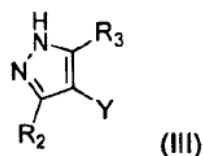
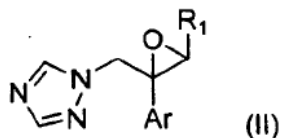
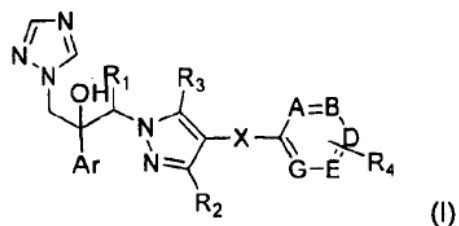
4. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) 1-(4-clorofenil)-3-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona;
- 2) 4-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)vinil) benzonitrilo;
- 3) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 4) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorobencilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 5) (2R,3R)-3-(4-(((4-Clorofenilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 6) (2R,3R)-3-(4-(((4-Bromofenilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 7) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(((4-nitrofenil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 8) (2R,3R)-3-(4-(((4-Clorofenil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 9) (2R,3R)-3-(4-(((4-Bromofenil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 10) (2R,3R,E)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-(4-fluorobenciliden)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 11) N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-fluorobenzamida;
- 12) 4-Cloro-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 13) 4-Cloro-N-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-N-metilbenzamida;
- 14) N-(4-Clorofenil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15) (4-Clorofenil)(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 16) 1-(4-Clorofenil)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino)etanona;
- 17) 1-(2,2-Dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
- 18) 3-(4-Clorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea;
- 19) 1-(2,2-Dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 20) 3-(4-Terc-butilfenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea;
- 21) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea;
- 22) 1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 23) 1-(4-Clorofenil)-3-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 24) 1-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-3-(4-trifluorometil)fenil)imidazol-2(3H)-ona;
- 25) 1-(4-Terc-butilfenil)-3-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 26) 1-(2,4-Diclorofenil)-3-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona;
- 27) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 28) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 29) (2R,3R)-3-(4-((4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 30) (1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona;

- 31) (4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il)(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 32) (1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metanona;
- 33) (1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-N-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 34) N-(4-Clorofenil)-(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35) N-(4-Clorofenil)-1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-N,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 36) (4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il)(1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metanona;
- 37) (1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metanona;
- 38) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 39) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 40) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-4-fluoroestiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 41) (2R,3R)-3-(4-((E)-4-Cloroestiril)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 42) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-4-nitroestiril)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 43) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((E)-4-trifluorometil)estiril)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol;
- 44) (2R,3R)-3-(4-((E)-3,4-Dicloroestiril)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 45) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 46) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 47) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((4-fluoro-3-metilfenil)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 48) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)etinitil)benzonitrilo;
- 49) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 50) (2R,3R)-3-(4-(4-Clorobencil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 51) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 52) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 53) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(pirazin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 54) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 55) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(5-nitropiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 56) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 57) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((E)-2-(6-nitropiridin-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 58) 5-((E)-2-(1-((2R,3R)-3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)nicotinonitrilo;
- 59) (2R,3R)-3-(4-((E)-2-(5-Cloropiridin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 60) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-iletinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 61) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(piridin-3-iletinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 62) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((5-nitropiridin-2-il)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 63) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((6-nitropiridin-3-il)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 64) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-((3-metil-5-nitropiridin-2-il)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 65) (2R,3R)-3-(4-((5-Cloropiridin-2-il)etinitil)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 66) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 67) (2R,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-(quinoxalin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol; y
- 68) (2R,3R)-3-(4-(Benzofuran-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.

5. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende los pasos de:
 - dejar que un compuesto de fórmula (II) reaccione con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base

para obtener un compuesto de fórmula (IV); y convertir el compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (I):



5 en donde Ar, A, B, D, E, G, X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados como se han descrito en la reivindicación 1; y

Y es -NO₂, -B(OH)₂, -B(OC(CH₃)₂)₂, -CHO, Cl, Br, I, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CO₂H, -NH₂, -COCl, -CH=CH₂, o -C≡CH.

10 6. El método de la reivindicación 5, en donde la base es una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en hidruro de sodio (NaH), carbonato de potasio (K₂CO₃) y metóxido de sodio (NaOMe) o una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en trietilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

15 7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones fúngicas que comprende el compuesto, o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como principio activo.