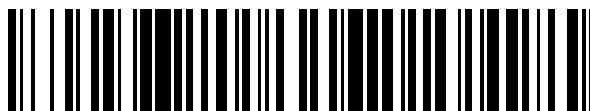


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 319**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2011 E 11772772 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2563771**

54 Título: **Compuestos inhibidores de metaloenzimas**

30 Prioridad:

**24.04.2010 US 327663 P**

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

**14.03.2016**

73 Titular/es:

**VIAMET PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
4505 Emperor Boulevard, Suite 300  
Durham, NC 27703, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 563 319 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

Compuestos inhibidores de metaloenzimas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas, y a composiciones que comprenden dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por estas metaloenzimas.

**Antecedentes de la invención**

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

15 La función de metaloenzimas es altamente dependiente de la presencia del ion metálico en el sitio activo de la enzima. Está bien reconocido que los agentes que se unen a e inactivan el ion metálico del sitio activo disminuyen drásticamente la actividad de la enzima. La naturaleza emplea esta misma estrategia para disminuir la actividad de determinadas metaloenzimas durante períodos en los que la actividad enzimática no es deseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor de tejido de metaloproteasas) se une al ion zinc en el sitio activo de diversas enzimas metaloproteasas de la matriz y, con ello, detiene la actividad enzimática.

20 La industria farmacéutica ha utilizado la misma estrategia en el diseño de agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes antifúngicos de azol fluconazol y voriconazol contienen un grupo 1-(1,2,4-triazol) que se une al hierro hemo presente en el sitio activo de la enzima diana lanosterol desmetilasa y, con ello, inactiva la enzima. Otro ejemplo incluye el grupo ácido hidroxámico de unión a zinc, que se ha incorporado en los inhibidores más publicados de metaloproteasas de la matriz y las histonas deacetilasas. Otro ejemplo es el grupo ácido carboxílico que une zinc que ha sido incorporado en los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina más publicados.

25 Eto *et al.*, Chem. Pharm. Bull (2000), **48**, N° 7, págs. 982-990 (en lo que sigue "Eto") describe 1,2,4-triazoles antifúngicos con un resto digluoro(heteroaril)metilo, que están estructuralmente relacionados con compuestos de la presente invención. Sin embargo, los únicos análogos de piridilo descritos por Eto contienen un resto piridilo no sustituido (es decir, compuesto Eto **1a**) y un resto 5-Br-2-piridilo (es decir, compuesto Eto **1b**), es decir, Eto fracasa en contener un resto 5-fenil-2-piridilo.

30 Cuomo *et al.*, documento US 5.084.465 (en lo que sigue "Cuomo") describe carbinoles antifúngicos. La descripción de Cuomo difiere de los compuestos de la presente invención en al menos los dos aspectos los compuestos Cuomo **530** y **552** contienen un resto vinilo en la posición 3, mientras que los compuestos de la presente invención contienen un resto 3,3-dihalo; y los compuestos Cuomo **530** y **552** contienen un resto piridil-fenilo, mientras que los compuestos de la presente invención contienen un resto fenil-piridilo.

35 En el diseño de inhibidores de metaloenzima clínicamente seguros y eficaces, es crítico el uso del grupo de unión a metal más apropiado para la diana particular y la indicación clínica. Si se utiliza un grupo de unión a metal que se une débilmente, la potencia puede ser subóptima. Por otro lado, si se utiliza un grupo de unión a metal que se une muy estrechamente, la selectividad para la enzima diana frente metaloenzimas relacionadas puede ser subóptima. La falta de selectividad óptima puede ser una causa de la toxicidad clínica debido a la inhibición no intencionada de estas metaloenzimas fuera de objetivo. Un ejemplo de una toxicidad clínica de este tipo es la inhibición no intencionada de las enzimas metabolizantes de fármacos humanas tales como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por los agentes antifúngicos de azol actualmente disponibles tales como fluconazol y voriconazol. Se cree que esta inhibición fuera de objetivo es provocada principalmente por la unión indiscriminada del 1-(1,2,4-triazol) actualmente utilizada indiscriminada al hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor en las articulaciones que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de metaloproteasas de la matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de metaloenzimas fuera de objetivo debido a la unión indiscriminada del grupo ácido hidroxámico a zinc en los sitios activos fuera de objetivo.

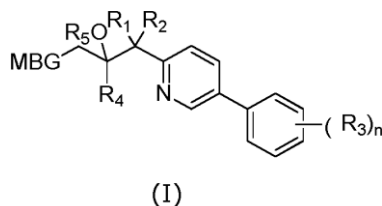
40 Por lo tanto, la búsqueda de grupos de unión a metal que puede lograr un mejor equilibrio entre potencia y selectividad sigue siendo un objetivo importante y sería significativa en la realización de agentes terapéuticos y

métodos para hacer frente a las necesidades actualmente no cubiertas en el tratamiento y la prevención de enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos.

**Sumario de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas, y composiciones que comprenden dichos compuestos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por dichas metaloenzimas.

En particular, un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en donde:



10 MBG es tetrazolilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido o pirazolilo opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub> es halo;

R<sub>2</sub> es halo;

cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi,

R<sub>4</sub> es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 R<sub>3</sub> independientes;

15 R<sub>5</sub> es H, o -C(O) alquilo opcionalmente sustituido con amino;

n es 0, 1, 2 ó 3.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde el MBG es un 1H-tetrazol-1-ilo opcionalmente sustituido, 2H-tetrazol-2-ilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido o 1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

20 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde el MBG es un 1H-tetrazol-1-ilo no sustituido, 2H-tetrazol-2-ilo no sustituido, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo no sustituido, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo no sustituido o 1H-pirazol-3-ilo no sustituido.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde el MBG es 1H-tetrazol-1-ilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>1</sub> es fluoro.

25 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>2</sub> es fluoro.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son fluoro.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 R<sub>3</sub> independientes.

30 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 halos independientes.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 fluoros independientes.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>4</sub> es 2,4-difluorofenilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>5</sub> es H.

35 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde R<sub>5</sub> es acilo sustituido con amino.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde:

R<sub>1</sub> es fluoro;  
 R<sub>2</sub> es fluoro;  
 R<sub>4</sub> es 2,4-difluorofenilo; y  
 R<sub>5</sub> es H.

5 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde:

cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, y n es 1 ó 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde:

10 cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, y n es 1.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde:

cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, y n es 1.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en esta memoria, en donde:

15 cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente 4-ciano, 4-trifluorometilo, 3-ciano, 4- isopropoxi, 4-fluoro, 3-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 3-cloro, 4-cloro, 2-fluoro, 5-fluoro, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) o 4-(3,3,3-trifluoro, 2,2-difluoropropoxi).

En un aspecto, el compuesto de fórmula I es aquel en el que el compuesto inhibe (o se identifica para inhibir) lanosterol demetilasa (CYP51).

20 En un aspecto, el compuesto de fórmula I es aquel en el que el compuesto se identifica como con un intervalo de actividad frente a una enzima diana y un intervalo de actividad frente a una enzima fuera de objetivo (p. ej., *C. albicans* MIC < 0,02 µg/mL y CI50 > 16 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC < 0,10 µg/ml y CI50 > 10 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC < 0,5 µg/ml y CI50 > 15 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4).

25 Los compuestos de esta memoria incluyen aquellos en los que el compuesto se identificó como el logro de afinidad, al menos en parte, para una metaloenzima mediante la formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones o enlaces químicos a un metal: enlaces sigma, enlaces coordinados-covalentes, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta o interacciones de retro-unión. Los compuestos también se pueden conseguir a través de una interacción más débil con el metal tal como interacciones de van der Waals, interacciones de cationes pi, interacciones de aniones pi, interacciones dipolo-dipolo, interacciones ion-dipolo. En un aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del resto tetrazolilo, el resto triazolilo o el resto pirazolilo, respectivamente. En un aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N2 del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N3 del resto 1 tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N4 del resto 1 tetrazolilo.

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

En determinados casos, los compuestos de la invención se seleccionan de los siguientes de Fórmula (I) (y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos)

45 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzocitrilo (1);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1- 5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (2);  
 3-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzocitrilo (3);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-isopropoxifenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (4);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1*H*- tetrazol-1-il)propan-2-ol (5);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (6);  
 50 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (7);  
 1-(5-(3-clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (8);  
 1-(5-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (9);

- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(2,5-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**10**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**11**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**12**);
- 5 3-aminopropanoato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo (**13**);  
 2-aminoacetato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo hidrocloreto (**14**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**15**);
- 10 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (**16**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**17**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**18**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**19**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**20**);
- 15 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**21**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**22**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**23**);  
 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenol (**24**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-isopropilfenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**25**);
- 20 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**26**);  
 1-(5-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**27**);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)tio)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**28**).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 25 En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento de modulación

## Descripción de la invención

### Definiciones

Con el fin de que la invención pueda entenderse más fácilmente, determinados términos y expresiones se definen primero aquí por conveniencia.

- 30 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratar" un trastorno abarca prevenir, mejorar, mitigar y/o gestionar el trastorno y/o las condiciones que pueden provocar el trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o disminuir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes. De acuerdo con la presente memoria descriptiva, "tratamiento" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger frente a, modular, invertir los efectos de y reducir la aparición de, p. ej., los efectos perjudiciales de un trastorno.
- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, "inhibir" abarca prevenir, reducir y detener la progresión. Obsérvese que "inhibición de la enzima" (p. ej., la inhibición de metaloenzimas) se distingue y se describe a continuación.

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

- 40 Los términos "aislado", "purificado" o la expresión "biológicamente puro" se refieren a material que está sustancial o esencialmente libre de componentes que normalmente lo acompañan tal como se encuentran en su estado nativo. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente utilizando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alta resolución. En particular, en formas de realización el compuesto es al menos 85% puro, más preferiblemente al menos 90% puro, más preferiblemente al menos 95% puro, y lo más preferiblemente al menos 99% puro.

- 45 El término "administración" o "administrar" incluye vías de introducir el o los compuestos a un sujeto para llevar a cabo su función prevista. Ejemplos de vías de administración que pueden utilizarse incluyen inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), tópica, oral, inhalación, rectal y transdérmica.

- 50 La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado deseado. Una cantidad eficaz del compuesto puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta

terapéutica óptima. Una cantidad eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial (p. ej., efectos secundarios) del compuesto inhibidor se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

5 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", tal como se utilizan en esta memoria, significan la administración de uno o más compuestos, fármaco u otro material, de manera que penetra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra, suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que esté siendo tratado.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (es decir, una dosificación eficaz) puede oscilar entre aproximadamente 0,005 µg/kg y aproximadamente 200 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg, más preferiblemente entre aproximadamente 0,015 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz puede oscilar entre aproximadamente 1,0 pM y aproximadamente 10 µM, entre aproximadamente 1,0 pM y aproximadamente 50 µM, y entre aproximadamente 1,0 pM y aproximadamente 100 µM. El experto en la materia apreciará que determinados factores pueden influir en la dosificación requerida para tratar de manera eficaz a un sujeto, incluyendo pero no limitado a la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además de ello, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede incluir un único tratamiento o, preferiblemente, puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un sujeto es tratado con un compuesto en el intervalo entre aproximadamente 0,005 µg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, una vez al día durante entre aproximadamente 1 y 10 semanas, preferiblemente entre 2 y 8 semanas, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 7 semanas, e incluso más preferiblemente durante aproximadamente 4, 5 ó 6 semanas. En otro ejemplo, un sujeto puede ser tratado diariamente durante varios años en el entorno de una afección o enfermedad crónica. Se apreciará también que la dosificación eficaz de un compuesto utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de la incapacidad de superposición de su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su imagen especular.

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

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

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

El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Usos o aplicaciones veterinarios se refieren al uso en donde el sujeto es un animal distinto de un ser humano.

40 Los términos "un", "una" y "el", "la" se refieren a "uno o más" cuando se utilizan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones. Así, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto sea claramente lo contrario (p. ej., una pluralidad de muestras), y así sucesivamente.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprenden", "comprende" y "que comprende" se utilizan en un sentido no exclusivo, salvo que el contexto requiera otra cosa.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor, pretende abarcar variaciones de, en algunas realizaciones, ± 20%, en algunas realizaciones ± 10%, en algunas realizaciones ± 5%, en algunas realizaciones ± 1%, en algunas realizaciones ± 0,5% y en algunas realizaciones ± 0,1% de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para llevar a cabo los métodos descritos o emplear las composiciones descritas.

50 El uso de la palabra "inhibidor" en esta memoria pretende dar a entender una molécula que exhibe actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibir" se entiende en esta memoria disminuir la actividad de la metaloenzima, en

comparación con la actividad de la metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%. En otras formas de realización, inhibir significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% o de aproximadamente 75% a 100%. En algunas realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de aproximadamente 95% a 100%, p. ej., una disminución en la actividad de 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Estas reducciones se pueden medir utilizando una diversidad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la técnica. Ensayos particulares para medir la actividad individual se describen más adelante.

Además de ello, los compuestos de la invención incluyen olefinas que tienen cualquier geometría: "Z" se refiere a lo que se alude como una configuración "cis" (mismo lado), mientras que "E" se refiere a lo que se alude como una configuración "trans" (lado opuesto). Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos configuración "d" y "l" son como se definen por las Recomendaciones de la IUPAC. En cuanto al uso de los términos, diastereómero, racemato, epímero y enantiómero, éstos se utilizarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de preparaciones.

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

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

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

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

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

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "halógeno", "hal" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

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

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

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

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, estando dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y siendo el resto de los átomos del anillo carbono (con átomos de hidrógeno apropiados, a menos que se indique lo contrario). Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de cada uno de los anillos de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo,

imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, isoquinolinilo, indazolilo, y similares.

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

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

15 El término "alquilamino" se refiere a un sustituyente amino que está sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo. El término "aminoalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con uno o más grupos amino. El término "hidroxialquilo" o "hidroxilalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con uno o más grupos hidroxilo. La porción alquilo o arilo de alquilamino, aminoalquilo, mercaptoalquilo, hidroxialquilo, mercaptoalcoxi, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilcarbonilo y alquilcarbonilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

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

30 Agentes alquilantes son cualquier reactivo que sea capaz de efectuar la alquilación del grupo funcional en cuestión (p. ej., un átomo de oxígeno de un alcohol, un átomo de nitrógeno de un grupo amino). Agentes alquilantes son conocidos en la técnica, incluyendo en las referencias citadas en esta memoria, e incluyen haluros de alquilo (p. ej., yoduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (p. ej., sulfato de metilo), u otras combinaciones de grupo alquilo-grupo lábil conocidas en la técnica. Grupos lábiles son cualquier especie estable que pueden desprenderse de una molécula durante una reacción (p. ej., reacción de eliminación, reacción de sustitución) y son conocidos en la técnica, incluyendo en las referencias citadas en esta memoria, e incluyen haluros (p. ej., I-, Cl-, Br-, F-), hidroxilo, alcoxi (p. ej., OMe, -O-t-Bu), aniones aciloxi (p. ej., -OAc, -OC(O)CF<sub>3</sub>), sulfonatos (p. ej., mesilo, tosilo),  
35 acetamidas (p. ej., -NHC(O)Me), carbamatos (p. ej., N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatos (p. ej., -OP(O)(OEt)<sub>2</sub>), agua o alcoholes (condiciones prácticas), y similares.

40 En determinadas realizaciones, sustituyentes en cualquier grupo (tales como, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de ese grupo, en donde cualquier grupo que puede estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), reemplazando cada uno a un átomo de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo,  
50 mercaptoalcoxi, N-hidroxiamidinilo o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. Métodos para la optimización de las condiciones de reacción, si es necesario minimizar la competencia de subproductos, se conocen en la técnica. La optimización y la ampliación de la reacción pueden utilizar ventajosamente equipos de síntesis paralela de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (p. ej.,  
55 *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2ª Edición, Carlson R, Comp, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004 43:406; y referencias en el mismo). Esquemas y protocolos de reacción



adicionales pueden ser determinadas por el artesano experto mediante el uso de software de base de datos investigable para la estructura comercialmente disponibles, por ejemplo, SciFinder® (división CAS de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o por búsqueda de palabras claves apropiadas utilizando una herramienta de búsqueda en Internet como Google ® o bases de datos de palabras clave tales como la base de datos de texto de la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.

Los compuestos en esta memoria también pueden contener enlaces (p. ej., enlaces carbono-carbono) en donde la rotación de la unión está restringida alrededor de ese enlace particular, p. ej., la restricción que resulta de la presencia de un anillo o un doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos en esta memoria también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en esta memoria, incluso aunque sólo se puede representar una única forma tautomérica. Todas estas formas isoméricas de este tipo de compuestos en esta memoria se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfas de los compuestos descritos en esta memoria se incluyen expresamente en la presente invención. También quedan abarcados extractos y fracciones que comprenden compuestos de la invención. El término isómeros pretende incluir diastereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros y similares. Para compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, p. ej., compuestos quirales, los métodos de la invención pueden llevarse a cabo con un compuesto enantioméricamente enriquecido, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

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

En otro aspecto, los compuestos y composiciones en esta memoria son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, que se asocia con uno o más de los siguientes géneros de hongos patógenos, incluidos los géneros y las especies de los mismos en esta memoria: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces capsulatus*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatschenkia orientalis*, *Madurella grisae*, *Malassezia fur fur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporium canis*, *Microsporium fulvum*, *Microsporium gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermium*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*.

En otro aspecto, los compuestos y composiciones de esta memoria son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, que se asocia con una de las siguientes afecciones: aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomomicosis, lobomicosis, infección por *Malassezia*, mucormicosis, paracoccidioidomicosis, infección por *Penicillium marneffeii*, feohifomicosis, neumonía por *Pneumocystis*, rinosporidiosis, esporotricosis, tricosporonosis, zigomicosis.

En otro aspecto, los compuestos y composiciones de esta invención son útiles para uso en tratar una enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, que es la enfermedad de Chagas (género *Trypanosoma*), tripanosomiasis africana (género *Trypanosoma*), leishmaniasis (género *Leishmania*), tuberculosis (género *Mycobacterium*), lepra (género *Mycobacterium*), malaria (género *Plasmodium*), tiña (capitis, corporis, pedis, tonsurans, versicolor).

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

En otra realización, el compuesto de fórmula I demuestra la selectividad para un intervalo de actividad frente a una enzima diana y un intervalo de actividad frente a una enzima fuera de objetivo (p. ej., *C. albicans* MIC < 0,02 µg/mL y CI50 > 16 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC < 0,10 µg/mL y CI50 > 10 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC < 0,5 µg/mL y CI50 > 15 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4).

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I se administra solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un agente anti-cáncer, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente anti-inflamatorio, agente quimioterapéutico, agente anti-angiogénesis,

agente citotóxico, un agente anti-proliferación, agente de una enfermedad metabólica, agente de una enfermedad oftalmológica, agente de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente de una enfermedad urológica, agente de una enfermedad gastrointestinal o agente de una enfermedad anti-infecciosa.

5 Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto tal como se describe en esta memoria (p. ej., de cualquiera de las fórmulas en esta memoria) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto tal como se describe en esta memoria (p. ej., de cualquiera de las fórmulas en esta memoria) para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto tal como se describe en esta memoria (p. ej., de cualquiera de las fórmulas en esta memoria) en la fabricación de una composición agrícola para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas en entornos agrícolas o agrarios.

#### Composiciones Farmacéuticas

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un soporte farmacéuticamente aceptable.

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

20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "soporte farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en esta memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales por adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales por adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado.

25 Ejemplos de sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o ácidos fosforosos y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, p. ej., Berge et al, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto de carácter básico como ácido que permiten que los compuestos se conviertan en cualquiera sal por adición de bases o ácidos. Otros soportes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención.

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

Determinados compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. Determinados compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas.

35 La invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en esta memoria y un soporte farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra al sujeto utilizando una formulación farmacéuticamente aceptable, p. ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la liberación sostenida del compuesto a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de haber administrado al sujeto la formulación farmacéuticamente aceptable.

Niveles de dosificación reales y curso de administración en el tiempo de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin ser tóxico (o inaceptablemente tóxico) para el paciente.

5 En uso, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto en necesidad del mismo en un soporte farmacéutico, mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracerebroventricular o mediante administración oral o aplicación tópica. De acuerdo con la presente invención, un compuesto de la invención puede administrarse solo o en unión con un segundo agente terapéutico diferente. Por "en unión con" se quiere dar a entender junto, sustancialmente de forma  
10 simultánea o secuencialmente. En una realización, un compuesto de la invención se administra de forma aguda. El compuesto de la invención puede, por lo tanto, ser administrado durante un ciclo corto de tratamiento tal como durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el compuesto de la invención se puede administrar a lo largo de un período de tiempo para mejorar trastornos crónicos tal como, por ejemplo, durante aproximadamente una semana a varios meses, dependiendo de la afección a tratar.

15 Por "cantidad farmacéuticamente eficaz", tal como se utiliza en esta memoria, se entiende una cantidad de un compuesto de la invención, lo suficientemente alta como para modificar de modo significativamente positivo la afección a tratar, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del juicio médico. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención variará con el objetivo particular a conseguir, la edad y condición física del paciente que  
20 esté siendo tratado, la gravedad de la enfermedad subyacente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente y el compuesto específico empleado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención administrada a un niño o a un neonato se reducirá proporcionalmente de acuerdo con el criterio médico lógico. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención será, pues, la cantidad mínima que proporcionará el efecto deseado.

25 Una ventaja práctica decidida de la presente invención es que el compuesto se puede administrar de una manera conveniente tal como por vías de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular, o mediante aplicación tópica tal como en cremas o geles. Dependiendo de la vía de administración, se puede requerir que los ingredientes activos que comprenden un compuesto de la invención sean recubiertos en un material para proteger al compuesto de la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el  
30 compuesto. Con el fin de administrar un compuesto de la invención por otra administración distinta a la parenteral, el compuesto se puede recubrir o administrar con un material para evitar la inactivación.

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

35 Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como soportes farmacéuticos son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y fécula de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetatos de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; ácidos esteáricos; estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales tales como aceites de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de Theobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácidos algínicos; agua apirógena; solución salina isotónica; y una solución de tampón fosfato; leche desnatada en polvo; así como otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas tales como vitamina C, estrógeno y equinácea, por ejemplo. También puede estar presentes agentes humectantes y lubricantes tales como laurilsulfato de sodio, así como  
40 agentes colorantes, agentes aromatizantes, lubricantes, excipientes, agentes de formación de comprimidos, estabilizadores, antioxidantes y conservantes. También se pueden utilizar agentes solubilizantes, incluyendo, por ejemplo, cremáforo y beta-ciclodextrinas en las composiciones farmacéuticas de esta memoria.

Composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la materia objeto descrita en esta memoria se pueden fabricar por medio de procedimientos convencionales de mezcladura, disolución, granulación, levigación de fabricación de grageas, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más soportes, diluyentes, excipientes o agentes  
50 auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente.

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

Para la administración tópica, el o los compuestos activos se pueden formular en forma de disoluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, y similares.

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

10 Preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles del o de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria (p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis) y pueden contener conservantes añadidos.

Alternativamente, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo pero no limitado a agua estéril apirógena, tampón, disolución de dextrosa, y similares, antes de su uso. Con este fin, el o los compuestos activos se pueden secar por cualquier técnica conocida en la técnica tal como liofilización, y se pueden reconstituir antes de su uso.

15 Para la administración transmucosal, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados a la barrera a permear. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.

20 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, pastillas, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., fécula de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares o revestimientos entéricos.

25 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, conservantes, aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo, como es bien conocido.

35 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formulados de una manera convencional.

Para las vías de administración rectal y vaginal, el o los compuestos activos se pueden formular en forma de disoluciones (para enemas de retención), supositorios, o ungüentos que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

40 Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el o los compuestos activos se pueden suministrar convenientemente en forma de una pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) pueden formularse que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

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

Para la administración ocular, el o los compuestos activos se pueden formular en forma de una disolución, emulsión, suspensión y similares, adecuados para la administración en el ojo. Se conoce en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos en el ojo. Ejemplos específicos no limitantes se describen en la patente de EE.UU. N° 6.261.547; la patente de EE.UU. N° 6.197.934; la patente de EE.UU. N° 6.056.950; la patente de EE.UU. N° 5.800.807; la patente de EE.UU. N° 5.776.445; la patente de EE.UU. N° 5.698.219; la patente de EE.UU. N° 5.521.222; la patente de EE.UU. N° 5.403.841; la patente de EE.UU. N° 5.077.033; la patente de EE.UU. N° 4.882.150; y la patente de EE.UU. N° 4.738.851, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Para el suministro prolongado, el o los compuestos activos se pueden formular como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, p. ej., como una sal escasamente soluble. Alternativamente, se pueden utilizar sistemas de suministro transdérmico, fabricados en forma de un disco o parche adhesivo que libera lentamente el o los compuestos activos para absorción percutánea. Con este fin, se pueden utilizar potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del o de los compuestos activos. Parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 5.407.713; la patente de EE.UU. N° 5.352.456; la patente de EE.UU. N° 5.332.213; la patente de EE.UU. N° 5.336.168; la patente de EE.UU. N° 5.290.561; la patente de EE.UU. N° 5.254.346; la patente de EE.UU. N° 5.164.189; la patente de EE.UU. N° 5.163.899; la patente de EE.UU. N° 5.088.977; la patente de EE.UU. N° 5.087.240; la patente de EE.UU. N° 5.008.110; y la patente de EE.UU. N° 4.921.475, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Alternativamente, puede emplearse otros sistemas de liberación farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden utilizarse para suministrar uno o más compuestos activos. También se pueden emplear determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO).

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el o los compuestos activos. El envase puede, por ejemplo, comprender una película de metal o plástico tal como un envase blister. El envase o dispositivo dispensador puede acompañarse de instrucciones para la administración.

El o los compuestos activos de la materia objeto descrita en esta memoria, o composiciones de los mismos, se utilizarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado pretendido, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que está siendo tratada. El o los compuestos se pueden administrar terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico, o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere dar a entender la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratado y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de manera que el paciente informa de una mejora en la sensación o estado, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que sufre una alergia proporciona un beneficio terapéutico no sólo cuando la respuesta alérgica subyacente se erradica o mejora, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto de asma incluye una mejora en la respiración después del brote de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si la mejora se realiza.

Para la administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una de las enfermedades anteriormente descritas. Un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un paciente que tiene características que colocan al paciente en un grupo designado de pacientes de riesgo tal como se define por un profesional o grupo médico adecuado. Un paciente en riesgo también puede ser un paciente que está común o habitualmente en un entorno en el que podría producirse un desarrollo de la enfermedad subyacente que puede ser tratado mediante la administración de un inhibidor de las metaloenzimas de acuerdo con la invención. En otras palabras, el paciente en riesgo es el que comúnmente o de forma rutinaria está expuesto a la enfermedad o el mal que provoca condiciones o pueden estar expuestos en forma aguda durante un tiempo limitado. Alternativamente, la administración profiláctica puede ser aplicada para evitar el brote de los síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación particular que esté siendo tratada, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que esté siendo tratada y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, y similares. La determinación de una dosificación eficaz está bien dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

5 Las dosis eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosificación inicial para uso en animales para lograr una concentración en sangre o suero en circulación del compuesto activo que se encuentra en o por encima de una CI50 del compuesto particular según se mide en un ensayo *in vitro*, tal como los ensayos MIC o MFC fúngicos *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la sección de Ejemplos. El cálculo de las dosificaciones para lograr tales concentraciones circulantes en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está bien dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Para orientación, véase Fingl y Woodbury, "General Principles", En: *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman*, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pagamonon Press, y las referencias citadas en el mismo, que se incorporan en esta memoria como referencia.

10 Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo* tales como modelos animales. Modelos animales, útiles para someter a ensayo la eficacia de compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica.

15 Las cantidades de dosificación estarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 ó 0,001 ó 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores comentados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del o de los compuestos que son suficientes para mantener un efecto terapéutico o profiláctico. En los casos de la administración local o la absorción selectiva tal como administración tópica local, la concentración local eficaz del o de los compuestos activos no se pueden relacionar con la concentración plasmática. Expertos en la técnica serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin una experimentación excesiva.

El o los compuestos se pueden administrar una vez al día, unas pocas o varias veces al día, o incluso múltiples veces al día, dependiendo, entre otras cosas, la indicación a tratar y el juicio del médico que prescribe.

25 Preferiblemente, el o los compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar una toxicidad sustancial. La toxicidad del o de los compuestos se puede determinar utilizando procesos farmacéuticos estándares. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren el o los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos.

30 La recitación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye las definiciones de esa variable como un solo grupo o combinación de los grupos listados. La recitación de una realización para una variable en esta memoria incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra forma de realización o porciones de los mismos. La recitación de una forma de realización en esta memoria incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra realización o partes de ellos.

#### Aplicaciones agrícolas

35 Los compuestos y composiciones de esta memoria se pueden utilizar en métodos para modular la actividad de metaloenzimas en un microorganismo en una planta que comprende poner en contacto un compuesto de esta memoria con la planta (p. ej., semillas, plántulas, hierba, malas hierbas, grano). Los compuestos y las composiciones de esta memoria se pueden utilizar para tratar una planta, campo o en otro área agrícola (p. ej., tales como herbicidas, plaguicidas, reguladores del crecimiento, etc.) mediante la administración del compuesto o composición (p. ej., poner en contacto, aplicación, pulverización, atomización, espolvoreo, etc.) a la planta, campo o u otro área agrícola objeto. La administración puede ser antes o después del brote. La administración puede ser como un tratamiento o régimen preventivo. Como tales, los compuestos, las composiciones y los usos agrícolas en esta memoria incluyen aplicaciones de pasto, césped, vegetación ornamental, casa y jardín, agricultura, prado y pasto. El microorganismo puede ser cualquiera en una planta e incluye los delineados en esta memoria.

45 Un aspecto es un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno fúngico en o sobre una planta, que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en esta memoria con la planta. Otro aspecto es un método para tratar o prevenir el crecimiento de hongos en o sobre una planta, que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en esta memoria con la planta. Otro aspecto es un método de inhibir microorganismos en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en esta memoria con la planta.

Las composiciones que comprenden compuestos de esta memoria pueden emplearse, por ejemplo, en forma de disoluciones acuosas directamente pulverizables, polvos, suspensiones, también acuosas altamente concentradas, oleosas u otras suspensiones o dispersiones oleosas, emulsiones, dispersiones en aceite, pastas, polvos, materiales para esparcir o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o riego.

5 Formas de uso acuosas pueden prepararse a partir de concentrados en emulsión, suspensiones, pastas, polvos humectables o gránulos dispersables en agua por adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, se pueden homogenizar en agua por medio de un agente humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante. Sin embargo, también es posible preparar concentrados compuestos de sustancia activa, agente humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante y, si es apropiado, disolvente o aceite, y estos concentrados son adecuados para dilución con agua.

10 Los granulados, p. ej., gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar mediante la unión de los ingredientes activos (p. ej., compuestos de esta memoria) a soportes sólidos. Los soportes sólidos son tierras minerales tales como sílices, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, piedra caliza, cal, greda, arcilla terrosa, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, material sintético molido, agentes fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa u otros soportes sólidos.

15 Los compuestos en esta memoria pueden formularse como comprimidos, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones, aceites, gránulos finos o polvos ordinarios, que son adecuados para la administración a las plantas, los campos o zonas agrícolas. En realizaciones preferidas, la preparación incluye entre 1 y 95% (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%) el compuesto en esta memoria en un soporte o diluyente. Las composiciones delineadas en esta memoria incluyen los compuestos de las fórmulas delineadas en esta memoria, así como agentes agrícolas adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para controlar (p. ej., modular, inhibir) una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas.

25 En un enfoque, un compuesto en esta memoria se proporciona en una formulación encapsulada (líquido o polvo). Materiales específicos adecuados para uso en materiales de la cápsula incluyen, pero no se limitan a materiales en partículas o sustratos porosos tales como sílice, perlita, talco, arcilla, pirofilita, tierra de diatomeas, gelatina y geles, polímeros (p. ej., poliurea, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas, o celulosa. Estos incluyen, por ejemplo, fibras huecas, tubos huecos o tubos que liberan un compuesto especificado en esta memoria a través de las paredes, tubos capilares que liberan el compuesto de un orificio en el tubo, los bloques poliméricos de diferentes formas, p. ej., tiras, bloques, tabletas, discos, que liberan el compuesto de la matriz de polímero, los sistemas de membrana que contienen el compuesto dentro de un recipiente impermeable y lo liberan a través de una membrana permeable medido, y combinaciones de los anteriores. Ejemplos de tales composiciones dispensadoras son laminados de polímeros, gránulos de poli(cloruro de vinilo), y microcapilares.

35 Los procesos de encapsulación se clasifican típicamente como químicos o mecánicos. Ejemplos de procesos químicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a coacervación compleja, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización *in situ*, secado en líquido, gelificación térmica e iónica en medios líquidos, desolvatación en medios líquidos, procesos químicos basados en almidón, atrapamiento en ciclodextrinas, y la formación de liposomas. Ejemplos de procesos mecánicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a secado por pulverización, enfriamiento rápido de pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, disco giratorio o separación por suspensión rotativa, encapsulación anular de chorro, polimerización en interfaz líquido-gas o sólido-gas, evaporación del disolvente, extrusión o pulverización a presión en un baño de extracción de disolvente.

40 Las microcápsulas también son adecuadas para la liberación a largo plazo de compuesto activo en esta memoria. Las microcápsulas son pequeñas partículas que contienen un material de núcleo o ingrediente activo rodeado de un recubrimiento o envuelta. El tamaño de la microcápsula varía típicamente de 1 a 1000 micras con cápsulas menores que 1 micra clasificados como nanocápsulas y cápsulas mayores de 1000 micras como macrocápsulas. La carga útil del núcleo normalmente varía desde 0,1 hasta 98 por ciento en peso. Las microcápsulas pueden tener una diversidad de estructuras (núcleo/envuelta continuo, multinuclear o monolítico) y tienen formas irregulares o geométricas.

50 En otro enfoque, el compuesto en esta memoria se proporciona en este documento en un sistema de suministro a base de aceite. Sustratos de liberación de aceite incluyen aceites vegetales y/o minerales. En una realización, el sustrato también contiene un agente tensioactivo que hace que la composición sea fácilmente dispersable en agua; agentes de este tipo incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, y similares.

55 Los compuestos de la invención también se pueden proporcionar en forma de emulsiones. Formulaciones en emulsión se pueden encontrar como agua en aceite (w/o) o aceite en agua (o/w). El tamaño de la gotita puede variar de la escala nanométrica (dispersión coloidal) a varios cientos de micras. Una diversidad de tensioactivos y espesantes se incorporan habitualmente en la formulación para modificar el tamaño de las gotitas, estabilizar la emulsión, y modificar la liberación.

Alternativamente, los compuestos de la invención también se pueden formular en un comprimido sólido y comprenden (y preferiblemente consisten esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferiblemente a base de vegetales), un edulcorante y un ingrediente activo útil en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En una realización, la invención proporciona un comprimido sólido y comprende (y preferiblemente consiste esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferentemente de origen vegetal), un edulcorante y un ingrediente activo (p. ej., compuesto en esta memoria o combinaciones o derivados del mismo) útiles en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. Los comprimidos contienen típicamente de 4-40% (p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de un aceite (p. ej., aceite vegetal tal como aceites de maíz, girasol, cacahuete, oliva, semilla de uva, tung, nabo, soja, semilla de algodón, nuez, palma, ricino, chufa, avellana, aguacate, sésamo, tiglium crotón o piñón de Indias, cacao, semillas de lino, semilla de colza y canola y sus derivados hidrogenados; aceites derivados del petróleo (p. ej., parafinas y vaselina), y otros hidrocarburos inmiscibles en agua (p. ej., parafinas). Los comprimidos contienen, además, de aproximadamente 5-40% (p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de un material de proteína/hidrato de carbono a base de vegetales. El material contiene tanto una parte de hidratos de carbono (p. ej., derivados de granos de cereales tales como trigo, centeno, cebada, avena, maíz, arroz, mijo, sorgo, alpiste, alforfón, alfalfa, mielga, harina de maíz, harina de soja, harina de grano, afrechillo de trigo, salvado de trigo, harina de gluten de maíz, harina de algas, levadura seca, judías, arroz) y una parte de proteína.

Opcionalmente, se pueden utilizar diversos excipientes y aglutinantes con el fin de ayudar en el suministro del ingrediente activo o para proporcionar la estructura adecuada al comprimido. Excipientes y aglutinantes preferidos incluyen lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, y mezclas de los mismos.

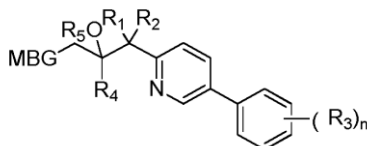
### Ejemplos

La presente invención se demostrará ahora utilizando ejemplos específicos.

### 25 **Procedimientos Experimentales Generales**

Las definiciones de las variables en las estructuras en los esquemas en esta memoria son equiparables a las de posiciones correspondientes en las fórmulas delineadas en esta memoria.

### Síntesis de Antifúngicos

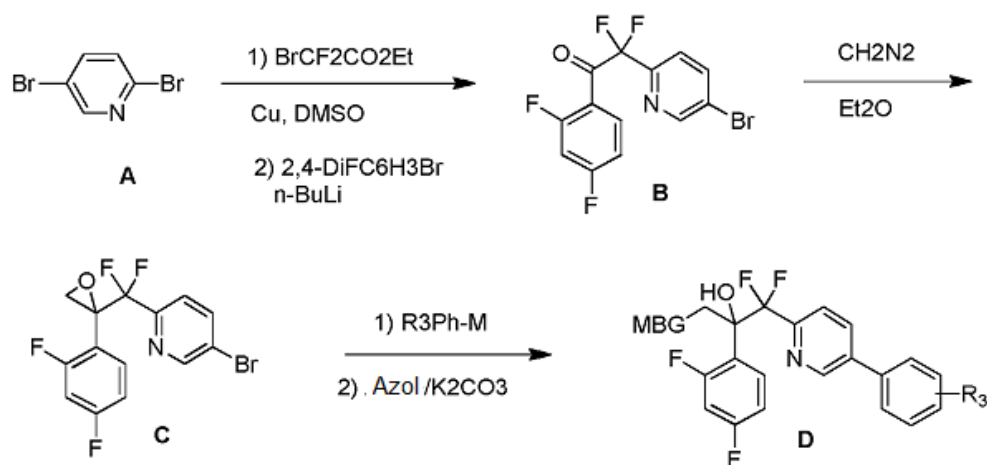


(I)

30 Las síntesis de las dianas de azol (I) se pueden conseguir utilizando la síntesis de ejemplo que se muestra a continuación (Esquema 1). Una amplia gama de arenos y heterociclos, además de la 2-piridina del ejemplo que figura más adelante, se puede preparar a partir de materiales de partida halo-aromáticos funcionalizados (p. ej., **1**). Para los fines de este ejemplo, R4 es un resto benceno halogenado. Una síntesis ejemplo de dianas (I) comienza con la condensación de **A** con  $\alpha$ -bromo-difluoroacetato de etilo activado con cobre, seguida de condensación del producto de éster etílico incipiente con bromodifluorobenceno litiado para proporcionar la cetona **B** (Esquema 1). La cetona se epoxida con diazometano para proporcionar **C**. El compuesto intermedio bromo-piridina **C** puede tratarse con ácidos aril-borónicos para introducir el resto R3-Ph de **D**. El producto **D** se obtiene abriendo luego el epóxido con azol en presencia de una base tal como carbonato de potasio.



## Esquema 1

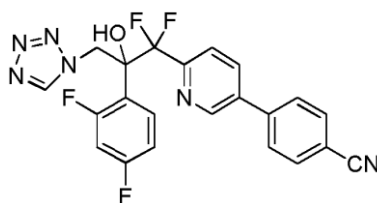
**Síntesis de 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroetanonona (B)**

A una suspensión de polvo de cobre (2,68 g, 42,2 mmol) en DMSO (35 mL) se añadió bromodifluoroacetato de etilo (2,70 mL, 21,10 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Luego se añadió 2,5-dibromopiridina (2,50 g, 10,55 mmol) y se continuó agitando durante 15 h a TA. La reacción se enfrió rápidamente con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de producto bruto que, tras la purificación en columna utilizando EtOAc/hexano proporcionó el compuesto intermedio éster etílico (2,40 g, 8,57 mmol, 81%) en forma de un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1 H), 8,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 4,42-4,35 (m, 2 H), 1,39-1,31 (m, 3 H).

A una disolución agitada de 2,4-difluoro-bromobenceno (1,65 g, 8,57 mmol) en éter dietílico (10 mL) se añadió *n*-BuLi (3,70 mL, 8,57 mmol) a  $-70$  °C, seguido de la adición de éster (2,40 g, 8,57 mmol) en dietiléter (5 mL) después de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a  $-70$  °C y se calentó a temperatura ambiente, momento en el que se empleó otra agitación durante 2 h. La reacción se enfrió rápidamente con disolución  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmol, 43%) en forma de un líquido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,62 (s, 1 H), 8,08-8,04 (m, 2 H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 7,05-6,95 (m, 1 H), 6,88-6,78 (m, 1 H). MS (ESI): 347, 349 [ $\text{M}^+ + 1$ ]+2].

**5-bromo-2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridina (C)**

A una disolución agitada de la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmol) en dietiléter (300 mL) se añadió diazometano recién preparado a  $0$  °C, seguido de calentamiento hasta TA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de producto bruto que, tras cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexano como eluyente proporcionó oxirano **C** (800 mg, 2,20 mmol, 59%) en forma de un sólido de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,72 (s, 1 H), 7,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,39-7,35 (m, 2 H), 6,86-6,83 (m, 1 H), 6,77-6,74 (m, 1 H), 3,44 (s, 1 H), 2,98 (s, 1 H). MS (ESI): 362, 364 [ $\text{M}^+ + 1$ ]+2].

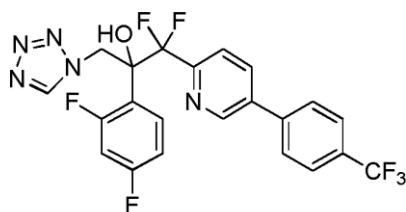
**EJEMPLO 1**

**4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzonitrilo (1)**

A una disolución agitada de epóxido **C** (0,3 g, 0,82 mmol) y ácido 4-ciano-benceno-borónico (0,14 g, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,17 g, 1,24 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. Después de la purga con argón durante un periodo de 30 min, se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,041 mmol) a la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 75 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (5 (cromatografía en capa fina). El disolvente se evaporó a presión reducida; el residuo obtenido se disolvió en agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto acoplado (0,15 g, 0,39 mmol, 47%) en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,81-7,77 (m, 2 H), 7,71-7,68 (m, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (q app, 1 H), 6,87-6,83 (m, 1 H), 6,77-6,73 (m, 1 H), 3,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 3,00 (s app, 1 H). MS (ESI): *m/z* 385 [M<sup>+</sup> + 1].

A una disolución agitada del producto acoplado (150 mg, 0,39 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron 1*H*-tetrazol (33 mg, 0,46 mmol) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg, 0,19 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de separar el sólido por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1** (50 mg, 0,11 mmol, 28%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,44- 7,39 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,81- 6,77 (m, 1 H), 6,72-6,68 (m, 1 H), 5,53 (d, *J* = 14,5 Hz, 1 H), 5,20 (d, *J* = 14,5 Hz, 1 H). HPLC: 99,6%. MS (ESI): *m/z* 455 [M<sup>+</sup> + 1].

## EJEMPLO 2



### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (2)

A una disolución agitada de bromo-epóxido **C** (0,25 g, 0,69 mmol) en THF (20 mL) y agua (7 mL) se añadieron ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0,10 g, 0,55 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,16 g, 1,55 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,14 g, 0,17 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. Después de purgar con argón durante un periodo de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C y la agitación se continuó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida; el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto acoplado (0,21 g, 0,49 mmol, 71%) en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (s, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 6,85 (t app, 1 H), 6,75 (t app, 1 H), 3,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 3,00 (s app, 1 H). Masa: *m/z* 428 [M<sup>+</sup> + 1].

A una disolución agitada de producto acoplado (0,42 g, 0,98 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67 mg, 0,49 mmol) seguido de 1*H*-tetrazol (68 mg, 0,98 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 80 °C. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **2** (0,14 g, 0,28 mmol, 29%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,72-7,67 (m, 3 H), 7,49 (s, 1 H), 7,44- 7,37 (m, 1 H), 6,81-6,76 (m, 1 H), 6,71-6,65 (m, 1 H), 5,57 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 5,19 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H). HPLC: 97,3%. Masa: *m/z* 498 [M<sup>+</sup> + 1].

*HPLC preparativa quiral de enantiómeros:*

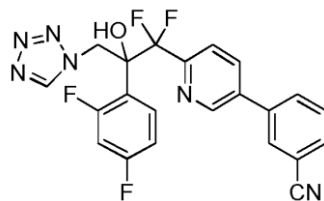
Los enantiómeros de **2** (150 mg, 0,3 mmol) se separaron mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento en fase normal (Chiralpak IC, 250 x 21,2 mm, 5μ; utilizando (A) *n*-hexano – (B) IPA (A: B: 60:40) como fase móvil; caudal: 11 mL/min) para obtener **2(+)** (40 mg) y **2(-)** (40 mg).

*Datos analíticos para 2 (+):*

HPLC: 100%.

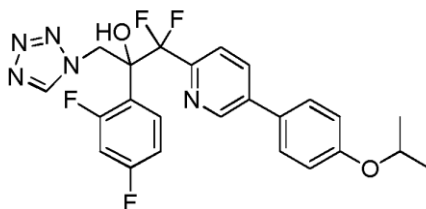
HPLC quiral: Rt = 22,7 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5μ; fase móvil (A) *n*-hexano (B) IPA (6/4): A: B (60:40); caudal: 1,00 mL/min)  
Rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 18° (C = 0,1% en MeOH).

## EJEMPLO 3

**3-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzonitrilo (3)**

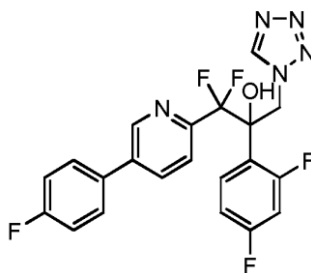
5 El compuesto **3** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**. 0,020 g en forma de un sólido de color canela.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,99 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,80 - 7,76 (m, 2 H), 7,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,65 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,43-7,38 (m, 2 H), 6,81-6,76 (m, 1 H), 6,72-6,68 (m, 1 H), 5,54 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H), 5,20 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H). HPLC: 93,95%. MS (ESI):  $m/z$  455 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

## EJEMPLO 4

**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-isopropoxi-fenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (4)**

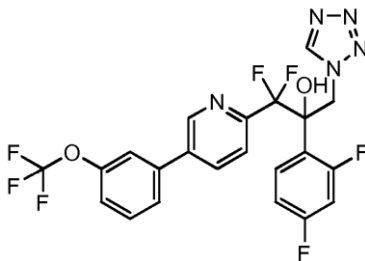
10 El compuesto **4** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,029 g en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,94 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,50-7,47 (m, 2 H), 7,40-7,35 (m, 1 H), 7,01-6,98 (m, 2 H), 6,79-6,74 (m, 1 H), 6,68-6,64 (m, 1 H), 5,61 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 5,10 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 4,64-4,59 (m, 1 H), 1,37 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6 H). HPLC: 99,1%. MS (ESI):  $m/z$  488 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

## EJEMPLO 5

**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (5)**

20 El compuesto **5** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,033 g en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,95 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,55-7,52 (m, 2 H), 7,42-7,37 (m, 1 H), 7,22 a 7,19 (m, 2 H), 6,80-6,75 (m, 1 H), 6,70-6,66 (m, 1 H), 5,58 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H), 5,15 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H). HPLC: 99,7%. MS (ESI):  $m/z$  448 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

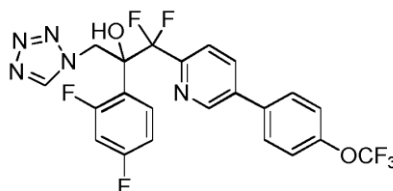
## EJEMPLO 6



## 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (6)

El compuesto **6** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,028 g en forma de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,57-7,49 (m, 3 H), 7,41-7,33 (m, 3 H), 6,80-6,75 (m, 1 H), 6,70-6,66 (m, 1 H), 5,59 (d, *J* = 14,5 Hz, 1 H), 5,16 (d, *J* = 14,5 Hz, 1 H). HPLC: 97,2%. MS (ESI): *m/z* 514 [M<sup>+</sup> + 1].

## EJEMPLO 7



## 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (7)

- 10 A una disolución agitada de bromo epóxido **C** (0,5 g, 1,38 mmol) en THF (30 mL) y agua (14 mL) se añadieron ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,22 g, 1,1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,32 g, 3,1 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,28 g, 0,34 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. Después de purgar con argón durante un periodo de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C y la agitación se continuó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida; el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto acoplado (0,45 g, 1,0 mmol, 73%) en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,66-7,54 (m, 3 H), 7,49-7,34 (m, 3 H), 6,90-6,70 (m, 2 H), 3,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 3,02-2,95 (m, 1 H). Masa: *m/z* 444 [M<sup>+</sup> + 1].
- 15
- 20 A una disolución agitada del producto acoplado (0,45 g, 1,0 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,5 mmol) seguido de 1H-tetrazol (70 mg, 1,0 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **7** (0,19 g, 0,37 mmol, 36%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,60-7,56 (m, 3 H), 7,43-7,36 (m, 3 H), 6,80-6,76 (m, 1 H), 6,70-6,67 (m, 1 H), 5,57 (d, *J* = 14,5 Hz, 1 H), 5,17 (d, *J* = 14,5 Hz, 1 H). HPLC: 98,3%. Masa: *m/z* 513,9 [M<sup>+</sup> + 1].
- 25

## HPLC preparativa quiral de enantiómeros:

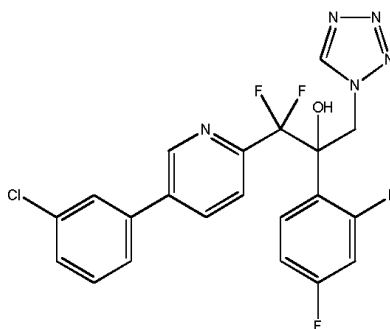
- 30 Los enantiómeros de **7** (17,8 g, 34,6 mmol) se separaron mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento en fase normal (Chiralpak AD-H, 250 x 21,2 mm, 5μ; utilizando (A) *n*-hexano - (B) IPA (A: B: 70:30) como fase móvil; caudal: 15 mL/min) para obtener **7 (+)** (6,0 g) y **7 (-)** (5,8 g).

Datos analíticos para **7 (+)**:

HPLC: 99,8%.

- 35 HPLC quiral: R<sub>t</sub> = 9,88 min (Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5μ; fase móvil (A) *n*-hexano (B) IPA (7/3): A: B (70:30); caudal: 1,00 mL/min)  
Rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 19° (C = 0,1% en MeOH).

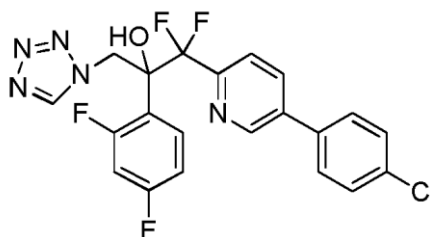
## EJEMPLO 8



## 1-(5-(3-clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H tetrazol-1-il)propan-2-ol (8)

5 El compuesto **37** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,028 g en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,97 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1 H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,56-7,54 (m, 2 H), 7,46-7,43 (m, 3 H), 7,40-7,35 (m, 1 H), 6,80-6,75 (m, 1 H), 6,70-6,66 (m, 1 H), 5,59 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H), 5,16 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H). HPLC: 98,79%. MS (ESI):  $m/z$  463,9  $[\text{M}^+]$ .

## EJEMPLO 9



## 1-(5-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H tetrazol-1-il)propan-2-ol (9)

10 El compuesto **9** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,027 g en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,96 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,49 (s, 4 H), 7,42-7,37 (m, 1 H), 6,79- 6,76 (m, 1 H), 6,70-6,67 (m, 1 H), 5,58 ( d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H), 5,16 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H). HPLC: 99,07%. MS (ESI):  $m/z$  463,9  $[\text{M}^+]$ .

*HPLC preparativa quiral de enantiómeros:*

15 Los enantiómeros de **9** (200 mg, 0,4 mmol) se separaron mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento en fase normal (Chiralpak IC, 250 x 21,1 mm, 5 $\mu$ ; utilizando (A) *n*-hexano – (B) etanol (A: B: 75:25) en forma de una fase móvil; caudal: 15 mL/min) para obtener **9 (+)** (62 mg) y **9 (-)** (55 mg).

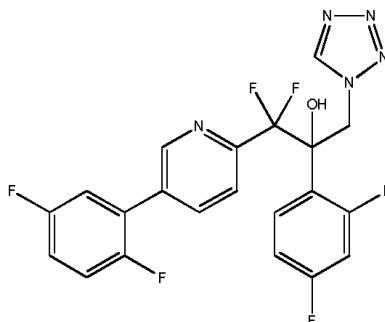
*Datos analíticos para 9 (+):*

HPLC: 100%

20 HPLC quiral:  $R_t = 15,3$  min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 $\mu$ ; fase móvil (A) *n*-hexano (B) etanol: A: B (75:25); caudal: 1,00 mL/min)

Rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : + 26,5 ° (C = 0,1% en MeOH).

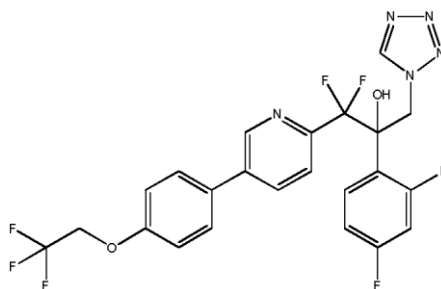
## EJEMPLO 10



## 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(2,5-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (10)

El compuesto **10** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,022 g en forma de un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,41-7,36 (m, 1 H), 7,20-7,11 (m, 3 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 6,70-6,67 (m, 1 H), 5,60 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H), 5,16 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1 H). HPLC: 98,68%. MS (ESI):  $m/z$  466  $[\text{M}^+]$ .

## EJEMPLO 11



## 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (11)

El compuesto **11** se preparó utilizando las condiciones empleadas para **1**: 0,33 g en forma de un sólido. El precursor 1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno se preparó según se describe a continuación en una etapa.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,42-7,37 (m, 1 H), 7,08 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 6,69-6,66 (m, 1 H), 5,58 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 5,14 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 4,44-4,39 (m, 2 H). HPLC: 99,1%. MS (ESI):  $m/z$  528  $[\text{M}^+ + 1]$ .

15 **Especificaciones por HPLC preparativa quirales para (+)-11:**

Columna: Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 $\mu$

Fase móvil: A) *n*-hexano, B) IPA

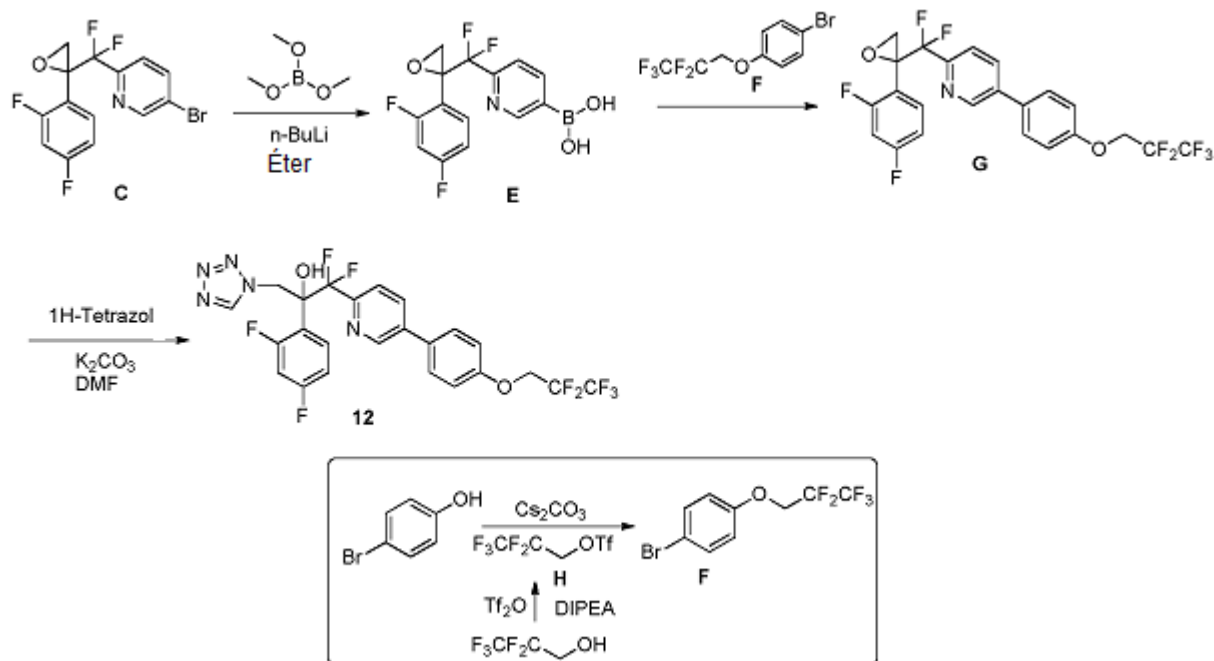
Isocrática: A: B (65:35)

Caudal: 1,00 mL/min

20 **Rotación óptica  $[\alpha]_D$ : + 24° (C = 0,1% en MeOH).***1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno*

A una disolución agitada de tosilato de trifluoroetilo (1,5 g, 5,8 mmol) en DMF (20 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 g, 29,4 mmol), seguido de la adición de *p*-bromo-fenol (1,1 g, 6,46 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida; el residuo se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5%/hexano para proporcionar el producto deseado (0,8 g, 3,13 mmol, 53,3%) en forma de un semi sólido.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44-7,38 (m, 2 H), 6,86-6,80 (m, 2 H), 4,38-4,25 (m, 2 H).

## EJEMPLO 12



**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (12)**

- A una disolución agitada de trifluoroetanol (10 g, 0,06 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (100 mL) se añadió DIPEA (29 mL, 0,16 mol) a TA y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió anhídrido triflico (13,5 mL, 0,07 mol) gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó a -30 °C y la agitación se continuó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua (200 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 300 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 N, agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. A una disolución agitada de 4-bromofenol (4 g, 0,02 mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 g, 0,04 mol) en DMF (100 mL) se añadió una capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (H) a TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 250 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, malla 60-120) para proporcionar el compuesto F (3,5 g, 11,5 mmol, 50%) en forma de un líquido. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46-7,38 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 2H).
- A una disolución agitada de *n*-BuLi (21 mL, 33,13 mmol, 1,5 M en hexano) en éter seco (250 mL) se añadió una disolución de compuesto C (8 g, 22,09 mmol) en éter (50 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió borato de trimetilo (5 mL, 44,19 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y la agitación se continuó durante otros 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con ácido acético (40 mL) y se diluyó con agua (120 mL) y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se basificó hasta 2N a pH ~ 12 mediante la adición de NaOH 2N, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó a pH ~ 6 utilizando HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto E (7 g, 21,4 mmol, 97%) en forma de un sólido blanco parduzco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,81 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 1 H), 6,93-6,87 (m, 2 H), 3,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,99-2,98 (m, 1 H). MS (ESI): *m/z* 328,1 [M<sup>+</sup> + 1].
- Una mezcla de ácido borónico E (3,5 g, 10,7 mmol), compuesto F (3,3 g, 10,7 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 32,1 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (175 mL, 4:1) se desgasificó durante 30 min. Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 g, 1,07 mmol) se añadió a la mezcla de reacción bajo una atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los componentes volátiles se separaron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, malla 60-120) para proporcionar el compuesto G (2,3 g, 4,53 mmol, 43%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,89-6,70 (m, 2H), 4,48 (q, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H).
- A una disolución agitada de compuesto G (10,5 g, 20,7 mmol) en DMF (150 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 20,7 mmol) seguido de 1H-tetrazol (2,6 g, 37,1 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con

agua (300 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró en vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla 60-120) para proporcionar **12** (6 g, 10,38 mmol, 50,4%) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,58 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,48 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H). MS (ESI):  $m/z$  578,1 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

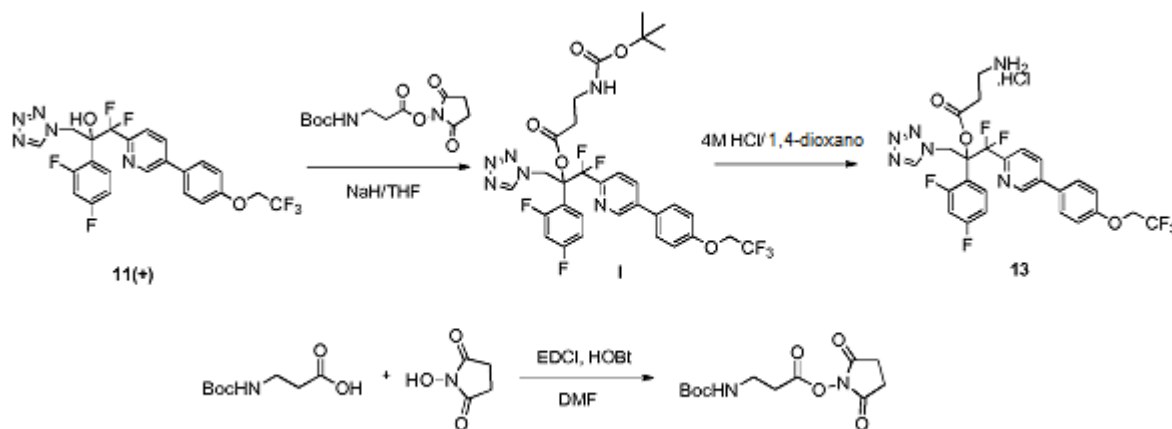
#### HPLC preparativa quiral de Enantiómeros

Los enantiómeros de **12** (6 g, 10,3 mmol) se separaron mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento en fase normal (Chiralpak IA, 250 x 21,2 mm, 5 $\mu$ ; utilizando (A) *n*-hexano – (B) etanol (A: B: 80:20) en forma de una fase móvil; Caudal: 12 mL/min) para obtener **12 (+)** (2,1 g) y **12 (-)** (2,0 g).

#### Datos analíticos para **12 (+)**:

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,58 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,48 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H). HPLC: 98,1%. MS (ESI):  $m/z$  578,1 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC quiral:  $R_t = 14,12$  min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 $\mu$ ; fase móvil (A) *n*-hexano (B) etanol (A: B: 80:20); caudal: 1,00 mL/min). Rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : + 22,3 ° (C = 0,1% p/v en MeOH).

### EJEMPLO 13



#### 3-aminopropanoato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo (**13**)

A una mezcla de N-Boc- $\beta$ -Ala-OH (1 g, 5,29 mmol), *N*-hidroxisuccinimida (0,9 g, 7,82 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron HOBT (0,7 g, 5,25 mmol) y EDCI.HCl (1 g, 5,23 mmol) a 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 100 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se trituró con éter (2 x 25 mL) para dar N-Boc- $\beta$ -Ala-OSu (1,1 g, bruto) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,10 (s ancho, 1H), 3,52 (q,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 6H), 1,31 (s, 9H).

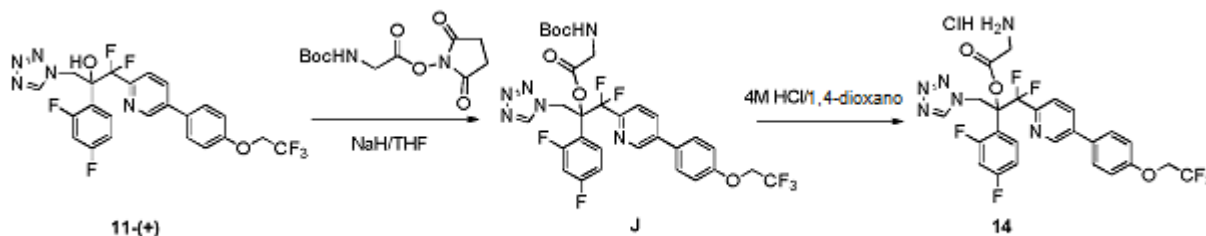
A una suspensión de **11- (+)** (0,2 g, 0,38 mmol) en THF seco (20 mL) se añadió NaH (0,02 g, 1,17 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a TA. Se añadió N-Boc- $\beta$ -Ala-OSu (0,21 g, 0,70 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otras 16 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que, después de separar por TLC preparativa, proporcionó el compuesto **I** (38 mg, 0,06 mmol, 15%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,80 (dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,89 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,09 (dd,  $J = 2,5, 15,0$  Hz, 1H), 5,73 (dd,  $J = 2,5, 15,0$  Hz, 1H), 5,23 (s ancho, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,46 (s ancho, 2H), 2,82-2,69 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). MS (ESI): 699,3 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

A una disolución agitada de compuesto **I** (0,03 g, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió disolución de HCl 4 M en 1, 4-dioxano (1 mL) a 5 °C y se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se trituró con dietiléter (2 x 25 mL) para proporcionar **13** (0,018 g, 0,02 mmol, 55%) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,67 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,13 (dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,78 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H),



7,27-7,24 (m, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,15 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 5,54 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 4,87 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,06 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H). HPLC: 93,64%. MS (ESI): 599,4 [ $M^+ + 1$ ].

#### EJEMPLO 14

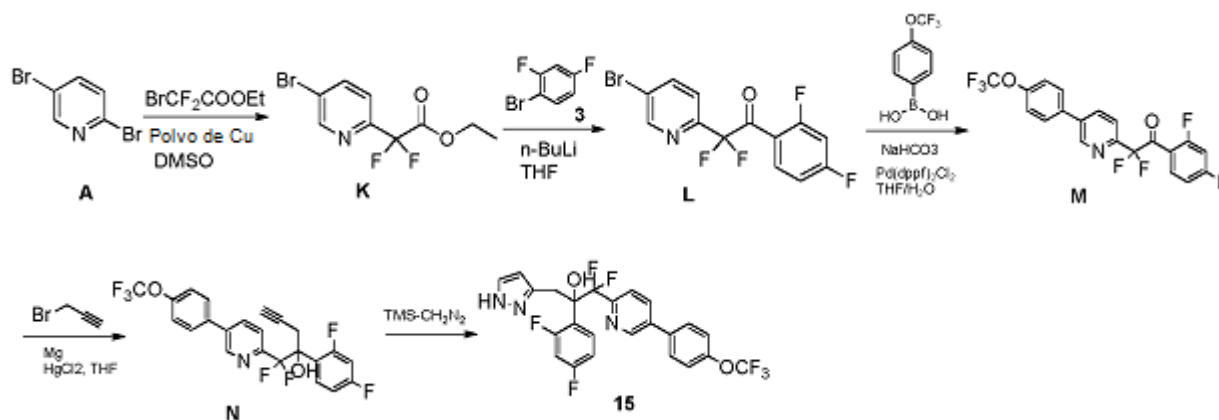


#### 5 2-aminoacetato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo hidrocioruro (14)

A una suspensión de **11-(+)** (0,1 g, 0,18 mmol) en THF seco (30 mL) se añadió NaH (0,01 g, 0,41 mmol) a 5 °C y se agitó durante 40 min a TA. Se añadió N-Boc-Gly-OSu (0,1 g, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otras 16 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se enfrió rápidamente con agua enfiada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que, después de separar por TLC preparativa, proporcionaron el compuesto **J** (29 mg, 0,04 mmol, 24%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,64 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 6,12 (dd,  $J = 2,5, 15,0$  Hz, 1H), 5,69 (dd,  $J = 3,5, 15,0$  Hz, 1H), 5,10 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,43 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J = 5,0, 18,0$  Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI): 685,3 [ $M^+ + 1$ ].

A una disolución agitada del compuesto **J** (0,02 g, 0,04 mmol) en 1, 4-dioxano (2 mL) se añadió disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 mL) gota a gota a 5 °C y se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se trituró con dietiléter (3 x 25 mL) para proporcionar **14** (14 mg, 0,02 mmol, 60%) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,68 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,45-8,43 (m, 2H), 8,14 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,79 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,18 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,57 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 4,87 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 4,16 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1H), 3,94 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H). HPLC: 93,54%. MS (ESI): 585 [ $M^+ + 1$ ].

#### EJEMPLO 15



#### 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-pirazol-3-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan 2-ol (15)

A una suspensión de polvo de cobre (27 g, 0,42 mol) en DMSO (300 mL) se añadió bromo difluoro acetato de etilo (27 mL, 0,21 mol) y se agitó durante 1 h a TA. Después se añadió 2,5-dibromopiridina (25 g, 0,10 mol) y se continuó la agitación durante otras 15 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se enfrió rápidamente con disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 250 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que, después de destilación a presión reducida, proporcionó el compuesto **K** (19

g, 67,8 mmol, 64%) en forma de un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).

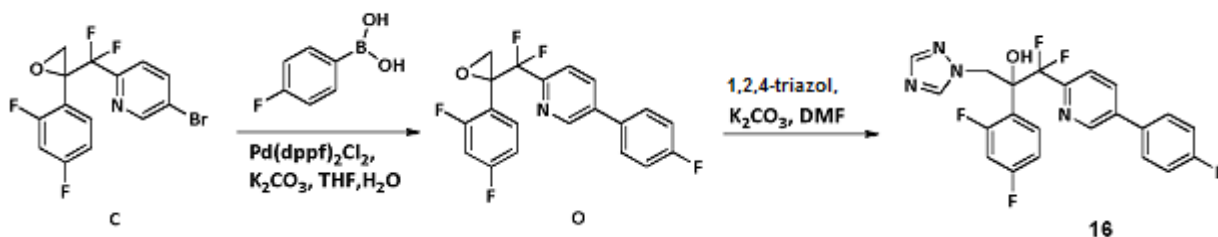
A una disolución agitada de 2,4-difluorobromo benceno (7,6 mL, 67,8 mmol) en dietiléter (100 mL) se añadió *n*-BuLi (42 mL, 67,85 mmol, 1,6 M en hexano) a  $-78$  °C. Después de agitar durante 45 min a  $-78$  °C, se añadió una disolución de éster **K** (19 g, 67,8 mmol) en dietiléter (100 mL) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otra 1 h a  $-78$ °C bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, momento en el que se la dio otra agitación durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se enfrió rápidamente con disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla de 100-200) eluyendo con EtOAc al 2%/hexano para proporcionar la cetona **L** (13 g, 37,3 mmol, 55%) en forma de un líquido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H). **MS (ESI)**: 347 [ $\text{M}^+ + 1$ ], 349 [ $\text{M}^+ + 2$ ].

A una disolución agitada de la cetona **L** (1,0 g, 2,87 mmol) en THF (30 mL) y agua (10 mL) se añadieron ácido (4-(trifluorometoxi)fenil-borónico (591 mg, 2,87 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (782 mg, 7,18 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (586 mg, 0,718 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte. Después de purgar con argón durante un periodo de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a  $65$  °C y la agitación se continuó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida; el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla de 100-200) para proporcionar **M** (980 mg, 2,28 mmol, 79%) en forma de un sólido amarillo pegajoso.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H). Masa:  $m/z$  430 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

A una mezcla de Mg (50 mg, 2,08 mmol) y  $\text{HgCl}_2$  (47 mg, 0,17 mmol) en THF seco (5 mL) se añadió bromuro de propargilo (0,05 mL, 0,34 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces a  $-20$  °C, se añadieron cetona **M** (150 mg, 0,348 mmol) y la parte restante de bromuro de propargilo (0,05 mL, 0,34 mmol) en THF (5 mL) y se continuó la agitación durante 2 h a  $-20$  °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se inactivó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla de 100-200) para proporcionar **N** (110 mg, 0,23 mmol, 67%) en forma de un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,96 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 4H), 7,41 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,36 (s ancho, 1H), 3,46 (dd,  $J = 16,8, 2,2$  Hz, 1H), 2,98 (dt,  $J = 16,8, 2,6$  Hz, 1H), 1,85 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H). **MS (ESI)**:  $m/z$  470 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

Una disolución de **N** (110 mg, 0,23 mmol) en  $\text{TMSCHN}_2$  (1 mL, 1,15 mmol) se agitó a  $120$  °C durante 15 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida y el material bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla de 100-200) para proporcionar **15** (35 mg, 0,06 mmol, 29%) en forma de un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 6,83 (s ancho, 1H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,02 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 3,36 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H). **MS (ESI)**:  $m/z$  512 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 95,6%.

#### 40 EJEMPLO 16



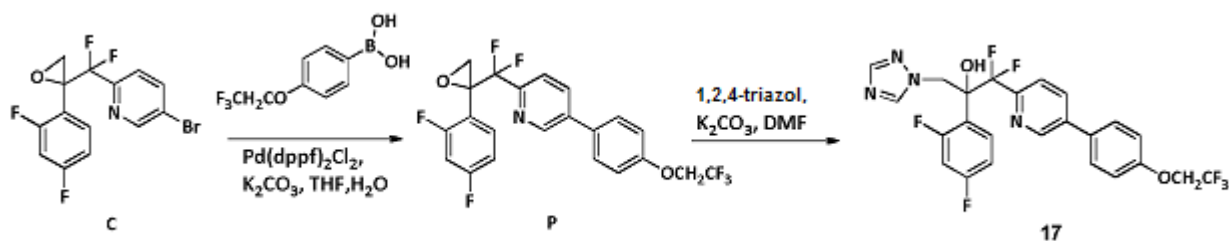
#### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (**16**)

A una disolución agitada de 5-bromo-2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil) piridina (**C**) (1,0 g, 2,7 mmol) en THF:  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml, mezcla 4:1) se añadió ácido (4-fluorofenil)borónico (378 mg, 2,7 mmol) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1 g, 8,1 mmol) a TA y se desgasificó purgando con gas inerte durante 45 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (197 mg, 0,27 mmol) y se desgasificó adicionalmente durante 20 min a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta  $60$  °C y se agitó durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se separó la capa orgánica; la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20%/hexano) para proporcionar **O** (0,9 g, 2,38 mmol, 86%) en forma

de un semisólido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 8,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,62-7,36 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 2H), 3,48 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H).

A una disolución agitada del compuesto **O** (0,3 g, 0,79 mmol) en DMF (3 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (109 mg, 0,79 mmol) seguido de 1,2,4-triazol (81 mg, 1,18 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego hasta  $60^\circ\text{C}$  y se agitó durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 40%/hexano) para proporcionar **16** (250 mg, 0,56 mmol, 72,6%) en forma de un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,77-6,71 (m, 3H), 5,38 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,90 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI): 447 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 98,36%.

### EJEMPLO 17



### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (17)

A una disolución agitada de bromuro de epoxi (**C**) (190 mg, 0,52 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (40 mL, mezcla 4:1) se añadió ácido (4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)borónico (174 mg, 0,57 mmol) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (215 mg, 1,56 mmol) a TA y se desgasificó purgando con gas inerte durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (20 mg, 0,027 mmol) y se desgasificó adicionalmente durante 20 min a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta  $70^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se siguió por TLC; la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. El filtrado recogido se lavó con agua (2 x 50 mL). La capa orgánica separada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 15%/hexano) para proporcionar **P** (0,2 g, 0,43 mmol, 84%) en forma de un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,08 (dd,  $J = 7,0, 2,2$  Hz, 2H), 6,89-6,70 (m, 2H), 4,42 (q,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 3,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  458 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

A una disolución agitada del compuesto **P** (0,2 g, 0,43 mmol) en DMF (20 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (91 mg, 0,65 mmol) seguido de 1,2,4-triazol (61 mg, 0,87 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego hasta  $75^\circ\text{C}$  y se agitó durante 7 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 40%/hexano) para proporcionar **17** (160 mg, 0,303 mmol, 70%) en forma de un sólido blanquecino.

#### HPLC preparativa quiral de enantiómeros

Los enantiómeros de **17** (100 mg, 0,18 mmol) se separaron mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento en fase normal (Chiralpak IC, 250 x 19 mm, 5 $\mu$ ; utilizando (A) *n*-hexano - (B) IPA (A: B: 60:40) como una fase móvil; caudal: 15 mL/min, LO 265 nm) para obtener (+)-**17** (28 mg) (Fracción-II) y (-)-**17** (28 mg) (Fracción-I) deseados.

#### (+)-17

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,77-6,70 (m, 3H), 5,38 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 4,89 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 4,42 (q,  $J = 8,0$  Hz, 2H).

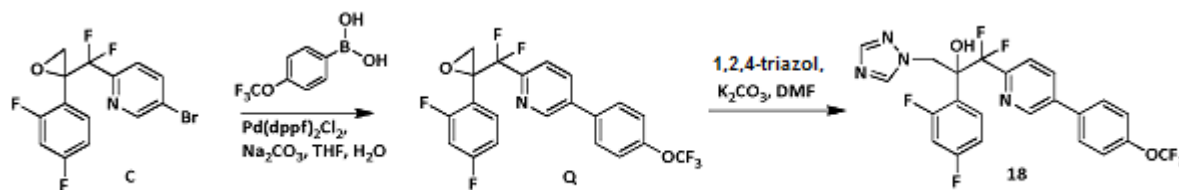
Rotación óptica  $[\alpha]_D^{24,5}$ : 13,96° (C = 0,1% p/v en MeOH).

HPLC quiral: 99,9% ee ( $R_t = 13,9$  min) (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 $\mu$ ; utilizando *n*-hexano:IPA (60:40) como una fase móvil; Caudal: 1 mL/min, LO 265 nm).

MS (ESI):  $m/z$  527 [ $\text{M}^+ + 1$ ]

HPLC: 99,86%.

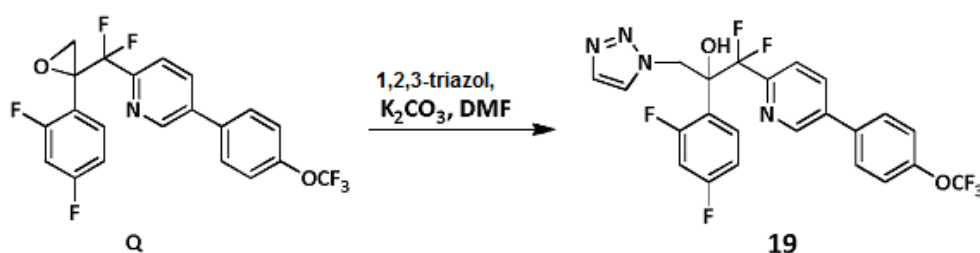
## EJEMPLO 18



**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (18)**

- 5 A una disolución agitada de bromuro de epoxi (**C**) (0,7 g, 1,93 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (24 mL, mezcla 7:5) se añadió ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (398 mg, 1,93 mmol) seguido de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (394 mg, 0,48 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (526 mg, 4,83 mmol) a TA y se desgasificó mediante argón durante 45 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h a la temperatura de reflujo. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5%/hexano) para proporcionar el compuesto **Q** (0,65 g, 1,46 mmol, 76%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 444 [*M*<sup>+</sup> + 1].
- 10 A una disolución agitada de compuesto **Q** (0,2 g, 0,45 mmol) en DMF (5 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,45 mmol) seguido de 1,2,4-triazol (46 mg, 0,67 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30%/hexano) para proporcionar **18** (0,15 g, 0,29 mmol, 64,9%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 513 [*M*<sup>+</sup> + 1].
- 15 HPLC: 98,86%.

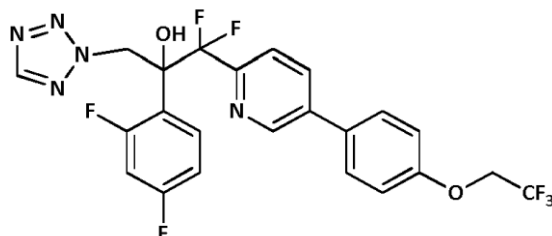
## EJEMPLO 19



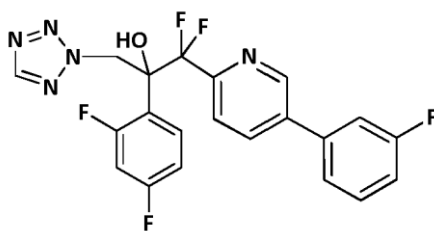
**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (19)**

- 30 A una disolución agitada de compuesto **Q** (0,2 g, 0,45 mmol) en DMF (5 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,45 mmol), seguido de 1,2,3-triazol (46 mg, 0,67 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30%/hexano) para proporcionar **19** (0,1 g, 0,19 mmol, 43%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,71 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).
- 35

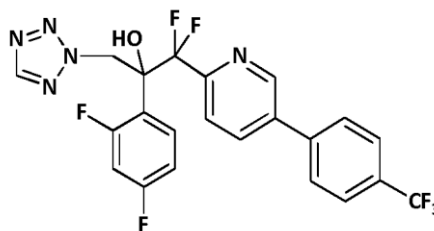
= 8,5 Hz, 2H), 6,77-6,69 (m, 3H), 5,55 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  513 [ $M^+ + 1$ ]. HPLC: 98,99%.

**EJEMPLO 20**5 **2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (20)**

El compuesto **20** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1**, a partir de **P** y tetrazol (0,020 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,84-6,69 (m, 2H), 5,83 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,41 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,42 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H). MS (ESI):  $m/z$  528 [ $M^+ + 1$ ]. HPLC: 94,47%.

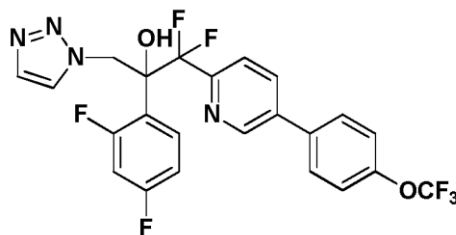
10 **EJEMPLO 21**15 **2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2H-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-(fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-ol (21)**

El compuesto **21** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,017 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,5, 4,0$  Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,84 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,42 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  448,1 [ $M^+ + 1$ ]. HPLC: 98,60%.

**EJEMPLO 22**20 **2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (22)**

El compuesto **22** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,020 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,85 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,42 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  498,0 [ $M^+ + 1$ ]. HPLC: 97,72%.

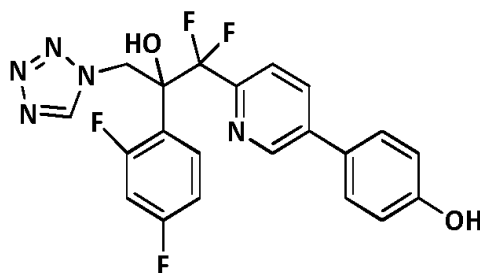
## EJEMPLO 23



## 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometilfenil)piridin-2-il)propan-2-ol (23)

5 El compuesto **23** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,037 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,51-7,435 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,77-6,69 (m, 3H), 5,54 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  513,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 98,99%.

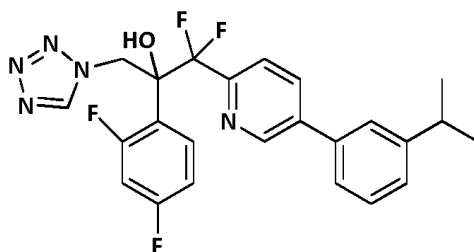
## EJEMPLO 24



## 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenol (24)

10 El compuesto **24** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,0109 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,60 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,17 (s ancho, 1H), 5,13 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  445,9 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 98,55%.

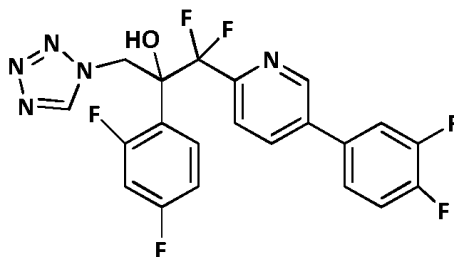
## 15 EJEMPLO 25



## 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-isopropilfenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (25)

20 El compuesto **25** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,020 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,62 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 1,30 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  472,1 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 99,50%.

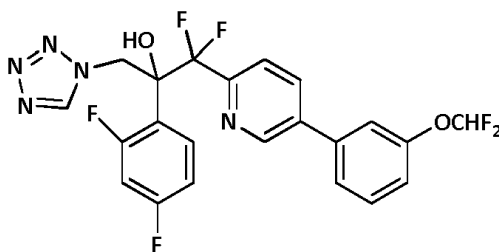
## EJEMPLO 26



## 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (26)

5 El compuesto **26** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,029 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 5,56 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  466,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 98,94%.

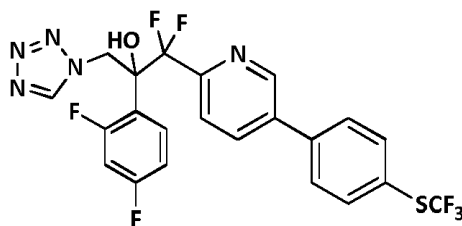
## EJEMPLO 27



## 1-(5-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (27)

10 El compuesto **27** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,022 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,59 (t,  $J = 74,0$  Hz, 1H), 5,58 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  496,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 92,30%.

## EJEMPLO 28



## 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(4-((trifluorometil)tio)fenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (28)

15 20 El compuesto **28** se preparó utilizando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,031 g):  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,56 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  530,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 96,42%.

## Ejemplo 29: Actividad de metaloenzimas

A. Concentración inhibitoria mínima (MIC)

Los compuestos fueron evaluados por su capacidad para inhibir el crecimiento de cepas comunes de hongos, *C. albicans*, utilizando un proceso normalizado (CLSI M27-A2).

5 Disoluciones madre de los compuestos de ensayo y los patrones se prepararon en DMSO a 1,600 µg/mL (*C. albicans*). Se prepararon once diluciones en serie, a la mitad, de los compuestos en placas de 96 pocillos en RPMI + MOPS. Los intervalos de concentración de ensayo eran de 6 - 0,016 µg/mL (*C. albicans*). Se prepararon suspensiones de células de *C. albicans* y se añadieron a cada uno de los pocillos a concentraciones de aproximadamente  $3,7 \times 10^3$  unidades formadoras de colonias por mililitro (cfu/mL). Todo el ensayo fue por duplicado. Las placas inoculadas se incubaron durante aproximadamente 48 h a  $35 \pm 1$  °C. Al completarse la incubación se evaluaron los pocillos de cada una de las placas visualmente en cuanto a la presencia de crecimiento de hongos.

10 Para fluconazol y los compuestos de ensayo, la MIC era la concentración a la que el crecimiento se redujo significativamente (reducción de aproximadamente 50%). Para voriconazol la MIC era la concentración que redujo el crecimiento de *C. albicans* en un 50% (según CLSI, M27-A2). Para fines de control de calidad, aislado de *C. krusei* ATCC 6258 ( $4,0 \times 10^3$  ufc/mL) se incluyó en el ensayo de VOR. Este aislado no exhibió crecimiento posterior alguno contra voriconazol, por lo tanto, la MIC era la concentración a la que el crecimiento se inhibió completamente.

### Ejemplo 30: selectividad de metaloenzimas

#### A. Inhibición de enzimas del citocromo del hígado P450

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

30 Una suspensión agrupada de microsomas de hígado humano (20 mg/mL) se diluyó con tampón fosfato para obtener una suspensión de 5 mg/mL. Se preparó una disolución de NADPH en tampón fosfato a una concentración de 5 mM. Disoluciones madre separadas de cada uno de los sustratos se prepararon en DMSO:MeCN (50:50 v/v), se mezclaron y se diluyeron en tampón fosfato para obtener una disolución única que contiene cada uno de los sustratos en cinco veces su concentración  $K_m$  determinada experimentalmente. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de sustratos en la mezcla de reacción final era 1% v/v.

35 La disolución de sustrato y la suspensión de microsomas se combinaron en una relación en volumen de 1:1, se mezclaron y se distribuyeron en pocillos de reacción de una placa de PCR. Compuesto de ensayo individual o disoluciones de inhibidor combinadas a cada una de las concentraciones se añadieron a los pocillos y se mezclaron mediante ciclos de aspiración-dispensación repetitivos. Para los controles activos, se añadió solución tampón fosfato en blanco en lugar de la disolución de compuesto de ensayo. Se dejó que las mezclas de reacción se equilibraran a 37 °C durante aproximadamente dos minutos antes de la adición de disolución de NADPH para iniciar la reacción, seguido de mezclado con pipeta de la mezcla de reacción. Diez minutos después de la adición de NADPH, las mezclas de reacción se enfriaron rápidamente con acetonitrilo frío. Las muestras se mezclaron por agitación orbital durante aproximadamente un minuto y se centrifugaron a 2900 RCF durante diez minutos. Una parte del sobrenadante se analizó mediante HPLC de fase inversa en gradiente con detección mediante espectrometría de masas triple cuadrupolo con ionización por electroproyección en el modo de ion positivo.

45 Los datos se ajustaron a curvas sigmoideas dosis-respuesta y se determinó la potencia inhibidora de cada uno de los compuestos de ensayo como su valor de  $CI_{50}$ .



*Resultados*

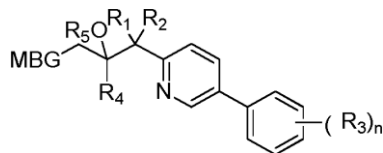
<b>Ejemplo</b>	<b>Candida MIC*</b>	<b>CYP2C9 CI50</b>	<b>CYP2C19 CI50</b>	<b>CYP3A4 CI50</b>
<b>1</b>	≤0.016	>60	35	16
<b>2</b>	≤0.016	>60	>60	>60
<b>16</b>	0.002	4.3	4.1	1.4
<b>17</b>	≤0.001	40	40	5.8
<b>18</b>	≤0.001	3.1	11	3.8
Fluconazol	0.5	29	8.2	8.0
Voriconazol	0.016	14	15	13

\* *Candida albicans* MIC (concentración inhibitoria mínima) valores expresados en ug/mL; CYP CI50s están en uM.

Los ejemplos de compuestos **3-15** y **19-28** exhiben MICs de *Candida* en el intervalo de <0,016- 4,0 ug/mL.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:



(I)

5 MBG es tetrazolilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido o pirazolilo opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub> es halo;

R<sub>2</sub> es halo;

cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi,

R<sub>4</sub> es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 R<sub>3</sub> independientes;

10 R<sub>5</sub> es H, o -C(O) alquilo opcionalmente sustituido con amino;

n es 0, 1, 2 ó 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es fluoro.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es fluoro.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son fluoro.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 R<sub>3</sub> independientes.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 halos independientes.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 fluoros independientes.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es 2,4-difluorofenilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> es H.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> es acilo sustituido con amino.

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

25 R<sub>1</sub> es fluoro;

R<sub>2</sub> es fluoro;

R<sub>4</sub> es 2,4-difluorofenilo; y

R<sub>5</sub> es H.

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

30 cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, y n es 1 ó 2.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde:

cada uno de los R<sub>3</sub> es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, y n es 1.

35 14. El compuesto de la reivindicación 1, que es uno de:

4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzocitrilo (1);

2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (2);

3-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzocitrilo (3);

- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-isopropoxifenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (4);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1*H*- tetrazol-1-il)propan-2-ol (5);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (6);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (7);  
 5 1-(5-(3-clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (8);  
 1-(5-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (9);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(2,5-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (10);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (11);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol  
 10 (12);  
 3-aminopropanoato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-  
 il)propan-2-ilo (13);  
 2-aminoacetato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-  
 il)propan-2-ilo hidrocioruro (14);  
 15 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (15);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (16);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (17);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (18);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (19);  
 20 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (20);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-ol (21);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (22);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometilfenil)piridin-2-il)propan-2-ol (23);  
 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenol (24);  
 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-isopropilfenil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (25);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (26);  
 1-(5-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2,4,3-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (27);  
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)tio)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (28).
15. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente  
 30 aceptable.