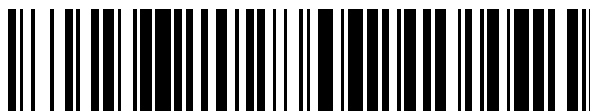


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 803**

51 Int. Cl.:

C07D 249/10 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2011** **PCT/KR2011/000925**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011** **WO11099804**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011** **E 11742496 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2536697**

54 Título: **Nuevos derivados de triazol antifúngicos**

30 Prioridad:

12.02.2010 KR 20100013608

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

24.04.2017

73 Titular/es:

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD
(100.0%)

223-23 Sangdaewon-dong Jungwon-gu
Seongnam Si, Gyeonggi-Do 462-120, KR

72 Inventor/es:

PARK, JOON SEOK;
YU, KYUNG A;
YOON, YUN SOO;
HAN, MI RYEONG y
KIM, JI DUCK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 609 803 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

Nuevos derivados de triazol antifúngicos

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazol antifúngicos, un método para su preparación, una composición antifúngica que comprende los mismos y su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades fúngicas infecciosas.

Técnica antecedente

En la mayoría de los casos los pacientes inmunodeficientes tales como pacientes de cáncer que están sometidos a quimioterapia, receptores de trasplante, pacientes con SIDA, etc. están afectados por infecciones fúngicas que están producidas por patógenos oportunistas, tales como *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y *Cryptococcus neoformans*. Los agentes antifúngicos disponibles comercialmente usados actualmente, sin embargo, tienen la desventaja de ser tóxicos y mostrar actividad inhibitoria solo frente un pequeño rango de hongos. Con la progresión reciente de un aumento en la población de pacientes inmunodeficientes, se ha producido una creciente demanda de agentes antifúngicos que puedan inhibir un amplio espectro de hongos y presenten propiedades farmacocinéticas excelentes. Para satisfacer esta demanda, varios compuestos antifúngicos terapéuticos para mamíferos infectados por hongos, incluyendo humanos, están en desarrollo y estudio.

En los últimos años de la década de 1980 se ha informado de derivados de triazol que se pueden administrar oralmente como agentes antifúngicos usados para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas. Los ejemplos representativos incluyen fluconazol que consiste en anillos de 5 miembros (patente británica N° 2099818) y el itraconazol (patente estadounidense N° 4,267.179). Además, se describen compuestos de triazol con sustituyentes de anillo heterocíclico, en la patente europea N° 440372 caracterizada por la pirimidina de 6 miembros voriconazol, en la patente europea N° 241232 (Shionogi Co.) caracterizada por el anillo de cinco miembros isoxazol y en la patente europea N° 659751 (Takeda Co.) caracterizada por la triazolona. Además, la patente estadounidense N° 5716969 (Kaken), la publicación de patente estadounidense N° 2009/0299071 (Fujifilm Fine-chemicals Co.) y los documentos *Bioorganic Medicinal Chemistry Letter* 2010, 20: 2942-2945) y *Archiv der Pharmazie* 2009, 342: 732-739 (Second Military Medical University) describen la piperidina y el documento WO 01/89447(Second Military Medical University) describe derivados del triazol con anillos de piperidina.

Sin embargo, estos compuestos convencionales no son suficientes como medicamentos en términos de su actividad antifúngica frente a algunos hongos patógenos oportunistas que producen ocasionalmente infecciones letales en pacientes inmunosuprimidos, en términos de seguridad y en términos de farmacocinética *in vivo*. Por lo tanto, se necesitan compuestos que presenten mayor bioseguridad y que tengan mayor absorción *in vivo* y tengan mayor actividad antifúngica potencial como terapia de las micosis.

Descripción de la invención

Problema técnico

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de triazol que tiene una actividad antifúngica excelente y seguridad *in vivo*, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

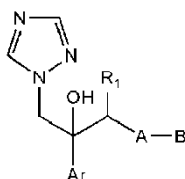
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la preparación del compuesto.

Otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición antifúngica que comprende el compuesto como un ingrediente activo.

Solución al problema

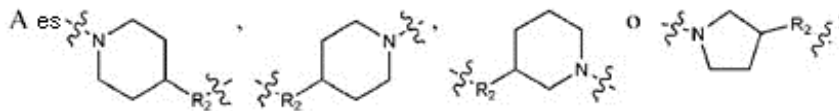
Con el fin de conseguir los objetivos anteriores, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula química 1]



en la que,

Ar es fenilo que está sustituido con uno a cinco halógenos;



B es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R₃;

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R₂ es O, NH o NCH₃ y

R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

En la fórmula química 1, preferiblemente, B es piridinilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R₃, y R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

10 En un modo de realización preferido, B es pirimidinilo que no está sustituido o está sustituido con un grupo R₃, donde R₃ es un halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

En otro modo de realización preferido, B es un fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno dos grupos R₃, y R₂ es NCH₃.

15 Según un modo de realización preferido adicional, B es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que está sustituido con dos grupos R₃, y uno de los dos grupos R₃ es halógeno y el otro es halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄ o uno de los dos grupos R₃ es alquilo C₁₋₄ y el otro es haloalquilo C₁₋₄.

En todavía un modo de realización preferido adicional R₃ es F, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o ciano.

En todavía un modo de realización preferido adicional, Ar es fenilo que está sustituido con dos halógenos, más preferiblemente Ar es 2,4-difluorofenilo.

Ejemplos de compuestos útiles en la presente invención incluyen:

- 20 1) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 2) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 3) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 4) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5) (2R,3R)-3-(4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 25 6) (2R,3R)-3-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 7) (2R,3R)-3-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 8) (2R,3R)-3-(4-(2-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 9) (2R,3R)-3-(4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 10) (2R,3R)-3-(4-(4-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 30 11) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 12) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 13) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 14) 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo,
 15) 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo,
 35 16) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo,
 17) (2R,3R)-3-(4-(2,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 18) (2R,3R)-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 19) (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 20) (2R,3R)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 21) (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 22) (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 23) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 5 24) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 25) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 26) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 27) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 10 28) (2R,3R)-3-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 29) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 30) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 31) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 32) (2R,3R)-3-(4-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 15 33) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 34) (2R,3R)-3-(4-((4-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 35) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 36) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 37) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 20 38) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 39) (2R,3R)-3-(4-((2-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 40) (2R,3R)-3-(4-((3-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 41) (2R,3R)-3-(4-((2-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 42) (2R,3R)-3-(4-((3-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 25 43) (2R,3R)-3-(4-((4-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 44) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((2-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 45) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 46) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 47) 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo,
- 30 48) 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo,
- 49) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo,
- 50) (2R,3R)-3-(4-((2,4-diclorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 51) (2R,3R)-3-(4-((3,4-diclorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 52) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 35 53) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 54) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 55) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-metilfenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 56) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 57) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 58) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 59) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 5 60) (2R,3R)-3-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 61) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 62) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 63) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 10 64) (2R,3R)-3-(4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 65) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 66) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpirimidin-2-il) amino)piperidin-1-il)-1- 1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 67) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 68) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2-fluorofenil) (metil)amino)piperidin-1-il)-1-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 15 69) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((3-fluorofenil) (metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1 H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 70) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 71) (2R,3R)-3-(4-((2-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 72) (2R,3R)-3-(4-((3-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 73) (2R,3R)-3-(4-((4-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 20 74) (2R,3R)-3-(4-((2-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 75) (2R,3R)-3-(4-((3-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 76) (2R,3R)-3-(4-((4-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 77) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(2-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 78) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 25 79) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 80) 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino) benzonitrilo,
- 81) 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino) benzonitrilo,
- 82) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino) benzonitrilo,
- 83) (2R,3R)-3-(4-((2,4-diclorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 30 84) (2R,3R)-3-(4-((3,4-diclorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 85) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 86) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 87) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-3-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 88) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 35 89) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 90) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 91) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 92) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 93) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 94) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 95) (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5 96) (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 97) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 98) (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 99) (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 100) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol,
 10 101) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol,
 102) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol,
 103) 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oxi)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 104) 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oxi)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 105) 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oxi)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 15 106) (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 107) (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 108) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 109) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 110) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 20 111) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 112) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 113) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 114) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 115) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 25 116) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 117) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 118) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 119) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 30 120) (2R,3R)-3-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 121) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol,
 122) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 123) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 124) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 35 125) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 126) (2R,3R)-3-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 127) (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 128) (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 129) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 130) (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 131) (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5 132) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 133) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 134) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 135) 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 136) 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 10 137) 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 138) (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 139) (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 140) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 141) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 15 142) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 143) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 144) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 145) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 146) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 20 147) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 148) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 149) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 150) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 25 151) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 152) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 153) (2R,3R)-3-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 154) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 30 155) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-fenilpiperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 156) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 157) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 158) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 159) (2R,3R)-3-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 35 160) (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 161) (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 162) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 163) (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 164) (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 165) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 166) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5 167) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 168) 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 169) 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 10 170) 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 171) (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 172) (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 173) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 15 174) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 175) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 176) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 177) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-3-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 178) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(fenilamino)pirrolidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 20 179) (2R,3R)-3-((R)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, and
 180) (2R,3R)-3-((S)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.

Además, la presente invención proporciona una sal inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula química 1. La sal farmacéuticamente aceptable útil en la presente invención puede ser un sal de ácido inorgánico u orgánico que es conocida en el campo técnico al que pertenecen los agentes antifúngicos. Se puede preparar usando un método bien conocido. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición ácida preparadas a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, etc.; ácidos sulfónicos tales como el ácido metanosulfónico, etc. o ácidos carbónicos orgánicos tales como el ácido oxálico, etc.

El compuesto representado por la fórmula química 1 posee dos átomos de carbono asimétricos. En la fórmula química 1 hay dos centros quirales en las posiciones C2 y C3. De los isómeros ópticos de la fórmula química 1, se prefieren los compuestos de configuración (2R,3R)- ópticamente activos según la presente invención. A menos que se indique específicamente, por lo tanto, los enantiómeros de los compuestos de la fórmula química 1 están dentro del alcance de la presente invención.

Además, los hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula química 1 están dentro del alcance de la presente invención.

Según otro de sus aspectos, la presente invención proporciona una composición antifúngica que comprende un compuesto representado por la fórmula química 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para usarla en la prevención o el tratamiento de infecciones fúngicas, que comprende un compuesto representado por la fórmula química 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo. Además, la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de infecciones fúngicas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula química 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Al presentar una actividad antifúngica y seguridad *in vivo* excelentes, los compuestos de la fórmula química 1 y sus sales, isómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de varias infecciones fúngicas producidas, por ejemplo, por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton* spp., etc. Consecuentemente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas, que comprende un compuesto elegido

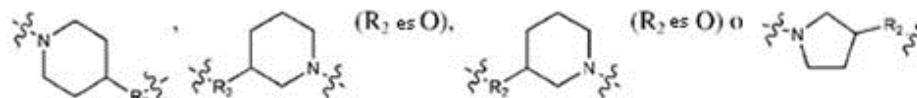
entre el grupo que consiste en los compuestos de fórmula química 1 y sus sales, isómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo. En este contexto, la composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas según la presente invención puede comprender un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La composición farmacéutica en la que el compuesto de la presente invención puede estar en una mezcla con un portador o vehículo inactivo farmacéuticamente aceptable, puede ser formulada en varias formas de dosificación usando las técnicas habituales.

Por ejemplo, el compuesto según la presente invención puede ser formulado, en combinación con un portador o vehículo, en una inyección, una forma de dosificación parenteral representativa. Es preferible una disolución o suspensión acuosa isotónica. Otra forma de dosificación en la que se puede formular la composición según la presente invención puede ser en una forma oral, tal como un comprimido o una cápsula. Estas formulaciones pueden comprender diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, celulosa o glicina), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio o de calcio, o polietilenglicol), y/u otros aglomerantes (por ejemplo, silicato de magnesio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o polivinil pirrolidona) además del ingrediente activo. Opcionalmente, puede comprender además disgregantes tales como almidón, agar, alginato o sus sales de sodio, mezclas azeotrópicas, absorbentes, colorantes, saborizantes y/o edulcorantes.

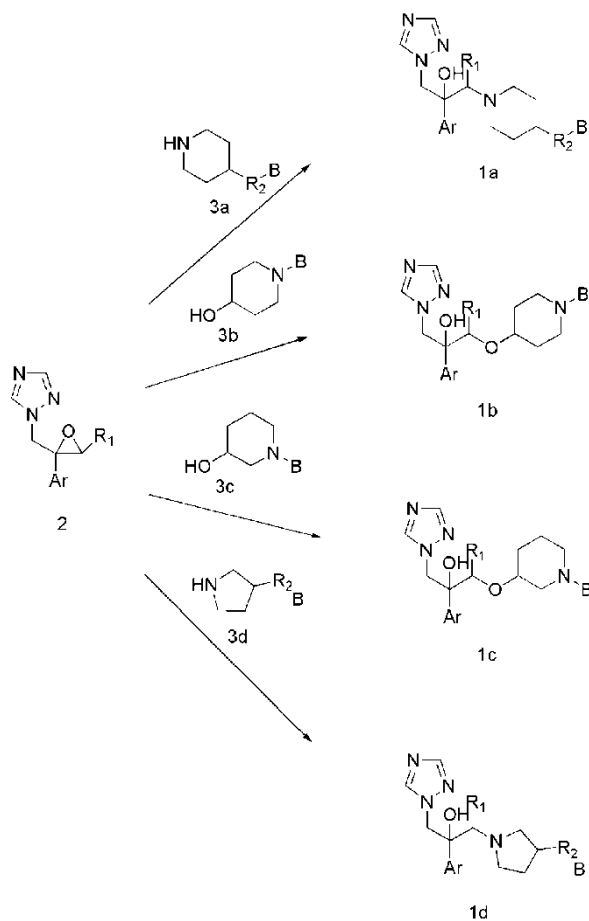
La dosis de ingrediente activo, es decir el compuesto de la presente invención, puede variar dependiendo de varios factores incluyendo la condición y sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad, las vías de administración, la prescripción del médico, etc. y se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención puede administrarse oralmente o por inyección a una dosis de 0,05 mg/kg/día a 200 mg/kg/día, y más preferiblemente a una dosis de 0,05 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

Según uno de sus aspectos adicionales, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1 (en la que A es



25 siguiente esquema de reacción 1:), como se ilustra en el

[Esquema de reacción 1]



en el que R₁, R₂ y B son respectivamente como se han definido anteriormente. La reacción se realiza en presencia de un catalizador ácido o una base.

- 5 El epóxido de la fórmula química 2 es un compuesto bien conocido y se puede sintetizar usando el método descrito por ejemplo en el documento [*Chem. Pharm. Bull.*, Tasaka *et al.*, 1993, 41 (6), 1035-1042].

Además, los compuestos de las fórmulas químicas 3a, 3b, 3c o 3d son compuestos bien conocidos que pueden ser sintetizados usando un método habitual o pueden estar disponibles comercialmente.

- 10 Preferiblemente, el compuesto de fórmula química 3a, 3b, 3c o 3d se puede usar en una cantidad de 1 a 3 moles por mol del compuesto de fórmula química 2.

Para la reacción del esquema de reacción 1 se puede usar una base inorgánica u orgánica habitual. El hidróxido de sodio (NaH), el carbonato de potasio (K₂CO₃) o el metóxido de sodio (MeONa) son adecuados para usarlos como base inorgánica. Entre las bases orgánicas útiles en la presente invención están la trietilamina y el 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

- 15 Un catalizador ácido para usarlo en la reacción del esquema de reacción 1 puede incluir el perclorato de litio (LiClO₄), perclorato de sodio (NaClO₄), perclorato de potasio (KClO₄) y perclorato de cesio (CsClO₄).

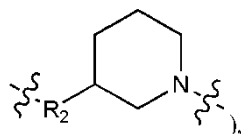
Para la preparación del compuesto de la fórmula química 1, las reacciones del esquema de reacción 1 se pueden realizar preferiblemente en un disolvente. Es adecuado un disolvente orgánico polar, tal como metanol, etanol, acetonitrilo, dimetoxietano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y tetrahidrofurano.

- 20 Las reacciones se pueden realizar de 0 a 200°C y más preferiblemente de 30 a 200°C durante 2 minutos a 24 horas usando métodos normales en síntesis orgánica o un sistema basado en microondas para obtener el compuesto de la fórmula química 1.

Según uno de sus aspectos adicionales, la presente invención proporciona un método para la preparación del compuesto representado por la fórmula química 1, en la que A es



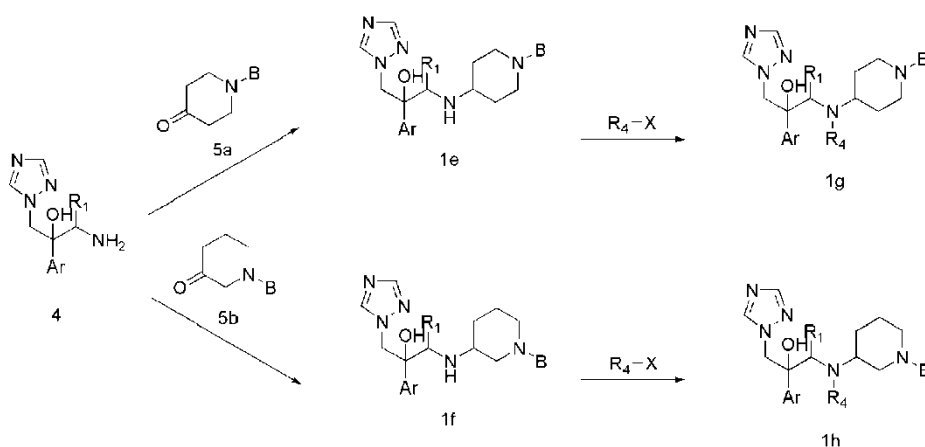
o



como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2:

5

[Esquema de reacción 2]



donde Ar, R_1 y B son como se han definido anteriormente, R_4 es metilo, y X es halógeno, preferiblemente Br o I. Las reacciones del esquema de reacción 2 se pueden realizar en condiciones débilmente ácidas y en presencia de una base.

10 El compuesto de la fórmula química 4 se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula química 2 usando un método habitual.

Los compuestos de la fórmula química 5a o 5b también son bien conocidos en la técnica y se pueden preparar usando un método habitual o pueden estar comercialmente disponibles.

15 Preferiblemente, los compuestos de la fórmula química 5a o 5b se pueden utilizar en una cantidad de 0,5 a 2 moles por mol del compuesto de fórmula química 4.

En cuanto a las condiciones débilmente ácidas para preparar el compuesto de fórmula química 1e o 1 se pueden obtener usando un alcóxido metálico, tal como isopropóxido de titanio (IV) ($Ti(i-PrO)_4$) en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_4$), triacetoxiborohidruro de sodio ($Na(OAc)_3BH$) o borano-piridina (BH_3 -piridina).

20 En cuanto a las condiciones débilmente ácidas para preparar el compuesto de fórmula química 1g o 1h, se pueden obtener haciendo reaccionar con yodometano o bromometano en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o hidruro de sodio (NaH), o haciendo reaccionar con formaldehído en presencia de cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_4$) o triacetoxiborohidruro de sodio ($Na(OAc)_3BH$) y en condiciones débilmente ácidas tales como ácido acético, hidrócloruro o ácido fórmico.

25 Para la preparación del compuesto de la fórmula química 1, las reacciones del esquema de reacción 2 se pueden realizar preferiblemente en un disolvente. Es adecuado un disolvente orgánico polar tal como metanol, etanol, acetonitrilo, dimetoxietano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y tetrahidrofurano.

Las reacciones se pueden realizar de 0 a 200°C y más preferiblemente de 30 a 200°C durante 2 minutos a 24 horas usando métodos habituales de síntesis orgánica o un sistema basado en microondas para obtener el compuesto de la fórmula química 1.

30

Efectos ventajosos de la invención

Con una actividad antifúngica y seguridad *in vivo* excelentes, los derivados de triazol según la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas producidas por un amplio espectro de hongos.

Modo de la invención

- 5 Objetivos adicionales, ventajas y nuevas características de la presente invención se harán evidentes a los expertos en la técnica después del examen de los siguientes ejemplos que no pretenden ser limitantes. Adicionalmente, cada uno de los varios modos de realización y aspectos de la presente invención como se ha descrito en la parte anterior de la presente memoria y como se reivindican en la sección de reivindicaciones a continuación encuentra soporte experimental en los siguientes ejemplos.

10 **Ejemplo 1: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

- 15 A una suspensión de acetonitrilo (4 mL) en 4-(4-fluorofenoxi)piperidina (180,5 mg, 0,92 mmoles) en un matraz de reacción para microondas se le añadieron perclorato de litio (133,4 mg, 1,25 mmoles) y 1-(((2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiran-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol (126,0 mg, 0,48 mmoles), seguido por exposición a microondas a 160°C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada y disolución salina para separar una fase disolvente orgánica. La fase disolvente orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida. El aislamiento y la purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice permitieron obtener el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 42%).

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,86-6,69 (m, 4H), 5,34 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,25-4,11 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,00-0,96 (d, 3H).

Los compuestos de los ejemplos 2 a 33 se sintetizaron de forma similar a los del método del ejemplo 1.

25 **Ejemplo 2: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,34 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

30 **Ejemplo 3: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,34 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

35 **Ejemplo 4: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,34 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

40 **Ejemplo 5: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,50 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

45 **Ejemplo 6: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,50 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 7: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,82-6,70 (m, 4H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,26-2,24 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 8: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(2-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,87 (m, 4H), 5,52 (bs, 1H), 4,90 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 9: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,50 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 10: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(4-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 5,48 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).

Ejemplo 11: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,87 (m, 4H), 5,52 (bs, 1H), 4,90 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 12: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,78 (m, 4H), 5,50 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 13: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,94-6,91 (d, 2H), 6,79-6,69 (m, 2H), 4,85-4,83 (q, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 14: Preparación del 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 5,68 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 15: Preparación del 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 16: Preparación del 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 17: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(2,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,61 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,10 (d, 3H).

5 **Ejemplo 18: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,61 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

10 **Ejemplo 19: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,81 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,08 (d, 3H).

Ejemplo 20: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,61 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 21: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 6,61 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 22: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,91 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 23: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 6,94 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,80 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 24: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 25: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

40 **Ejemplo 26: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

45 **Ejemplo 27: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,13 (d, 3H).

Ejemplo 28: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 5,70 (bs, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,13 (d, 3H).

5 **Ejemplo 29: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,81-6,69 (m, 2H), 5,40 (bs, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,97-2,90 (q, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,01-0,97 (d, 3H).

10 **Ejemplo 30: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,84 (q, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 0,98 (d, 3H).

15 **Ejemplo 31: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,84 (q, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 32: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,85-4,84 (q, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 4H), 0,96 (d, 3H).

Ejemplo 33: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,85-4,84 (q, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 4H), 0,96 (d, 3H).

Ejemplo 34: Preparación del (2R,3R)-3-(4-(4-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Etapas 1: Síntesis del 4-(4-clorofenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 A una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 0,005 mmoles) en tetrahidrofurano (16 mL) en un matraz de reacción en microondas se le añadió 4-cloroanilina (640 mg, 0,005 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g, 0,015 mmoles), seguido por irradiación de la disolución con microondas a 80°C durante 10 minutos. La reacción se terminó por adición de agua destilada. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua destilada (200 mL) para separar una fase disolvente orgánica. La fase disolvente orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida. El aislamiento y purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice produjo el 4-(4-clorofenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (rendimiento: 65%).

Etapas 2: Síntesis de la N-(4-clorofenil)piperidin-4-amina

40 El 4-(4-clorofenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (973,2 mg, 3,1 mmoles) obtenido en la etapa 1 se disolvió en acetato de etilo y se mezcló a 0°C durante 3 horas con HCl 6N (5 mL), con agitación, después de lo cual se añadió agua destilada para terminar la reacción. La mezcla de reacción resultante se lavó con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa así formada se ajustó de 10 a 12 con hidróxido de sodio 2N, seguido por lavado con acetato de etilo y disolución salina para separar una fase disolvente orgánica. Esta fase disolvente orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener la N-(4-clorofenil)piperidin-4-amina (rendimiento: 87%).

45 **Etapas 3: Síntesis del (2R,3R)-3-(4-(4-clorofenilamino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

50 A una disolución de la N-(4-clorofenil)piperidin-4-amina (400,0 mg, 1,9 mmoles) obtenida en la etapa 2 en acetonitrilo se le añadió perclorato de litio (134,1 mg, 1,3 mmoles) y 1-(((2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiran-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol (158,9 mg, 0,6 mmoles), seguido por irradiación con microondas de la disolución a 150°C durante 30 minutos. Después de eliminar el disolvente, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua destilada y disolución salina para separar una fase disolvente orgánica. La fase disolvente orgánica se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. Por aislamiento y purificación del concentrado por cromatografía en gel de sílice se obtuvo el compuesto del título (rendimiento: 31%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,80-6,70 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,88-4,76 (q, 2H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 3H), 0,97 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Los compuestos de los ejemplos 35 a 88 se sintetizaron de forma similar al método del ejemplo 34.

Ejemplo 35: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 36: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 37: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 38: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 39: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((2-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 40: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 41: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((2-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 42: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 43: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,83 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 44: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((2-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,83 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 45: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,83 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

5 **Ejemplo 46: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,83 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 0,99 (d, 3H).

10 **Ejemplo 47: Preparación del 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,93 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 48: Preparación del 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,93 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 49: Preparación del 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51m, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,93 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 50: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((2,4-diclorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 4,93 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,00 (d, 3H).

25 **Ejemplo 51: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3,4-diclorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 4,93 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,02 (d, 3H).

30 **Ejemplo 52: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 53: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 54: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,53 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 55: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-metilfenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,53 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 56: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,53 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,10 (d, 3H).

5 **Ejemplo 57: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,53 (d, 2H), 4,95 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 1,10 (d, 3H).

10 **Ejemplo 58: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 4,81 (q, 2H), 4,34 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 0,96 (d, 2H).

Ejemplo 59: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,34-7,30 (d, 2H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,30-6,27 (d, 1H), 4,83-4,80 (q, 2H), 4,38-4,35 (d, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 3H), 0,96 (d, 2H).

Ejemplo 60: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 4,81 (q, 2H), 4,34 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 0,97 (d, 2H).

Ejemplo 61: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 4,83 (q, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 62: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,83 (q, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 63: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 2H), 4,84-4,81 (q, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,25-2,24 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 4H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 64: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,83 (q, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 65: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,83 (q, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 0,98 (d, 3H).

45 **Ejemplo 66: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,83 (q, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 67: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

5 **Ejemplo 68: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H R(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,01 (d, 3H).

10 **Ejemplo 69: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((3-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,01 (d, 3H).

Ejemplo 70: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,00 (d, 3H).

Ejemplo 71: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((2-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,01 (d, 3H).

Ejemplo 72: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,01 (d, 3H).

25 **Ejemplo 73: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,01 (d, 3H)

30 **Ejemplo 74: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((2-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 75: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 76: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 77: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(2-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,08 (d, 3H).

Ejemplo 78: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,07 (d, 3H).

5 **Ejemplo 79: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,08 (d, 3H).

10 **Ejemplo 80: Preparación del 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino)benzonitrilo**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,00 (d, 3H).

Ejemplo 81: Preparación del 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino)benzonitrilo

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,56 (m, 2H), 6,32 (d, 2H), 4,81 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 82: Preparación del 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino)benzonitrilo

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 83: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((2,4-diclorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 4,91 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

25 **Ejemplo 84: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((3,4-diclorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,01 (d, 3H).

30 **Ejemplo 85: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,57 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,00 (d, 3H).

Ejemplo 86: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 4,88 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 87: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-3-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,57 (d, 2H), 4,91 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 88: Preparación del (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,47 (d, 2H), 4,82 (q, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 89: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

A una disolución de 1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-ol (19,4 mg, 0,08 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (10,7 mg, 0,01 mmoles), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución resultante se mezcló con 1-((2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiran-2-il)metil-1H-1,2,4-triazol (20,0 mg, 0,08 mmoles) y carbonato de calcio anhidro (13,2 mg, 0,01 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y a continuación con disolución salina para separar una fase disolvente orgánica. La fase disolvente orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró por evaporación a presión reducida. El concentrado se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (rendimiento: 21%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,99-6,86 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,45-4,28 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,33-1,31 (dd, 3H, $J = 3,1$ Hz, $J = 3,4$ Hz).

Los compuestos de los ejemplos 90 a 121 se sintetizaron de forma similar al método del ejemplo 89.

Ejemplo 90: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 91: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 92: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 93: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 94: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 95: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 96: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 97: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 98: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

5 **Ejemplo 99: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

10 **Ejemplo 100: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H)

Ejemplo 101: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 102: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 103: 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oxi)piperidin-1-il)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

25 **Ejemplo 104: 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oxi)piperidin-1-il)benzonitrilo**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

30 **Ejemplo 105: 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oxi)piperidin-1-il)benzonitrilo**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 106: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 107: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 108: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 109: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

5 **Ejemplo 110: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

10 **Ejemplo 111: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

15 **Ejemplo 112: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

20 **Ejemplo 113: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 114: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 115: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 116: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

35 **Ejemplo 117: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

40 **Ejemplo 118: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 119: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 120: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

5 **Ejemplo 121: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

10 **Ejemplo 122: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

15 A una disolución de 1-(2-fluorofenil)piperidin-4-ona (36,0 mg, 0,19 mmoles) en etanol anhidro (1 mL) se añadió (2R,3R)-3-amino-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (50,0 mg, 0,19 mmoles). Mientras se agitaba, la disolución de reacción se mezcló a temperatura ambiente durante cuatro horas con isopropóxido de titanio (IV) (0,06 mL, 0,21 mmoles) y a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas con cianoborohidruro de sodio (35,0 mg, 0,56 mmoles). La reacción se finalizó añadiendo agua destilada, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró por evaporación a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo para dar una fase disolvente orgánica. Esta fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (rendimiento: 44%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,92 (d, 1H, $J = 14,3$ Hz), 4,73 (d, 1H, $J = 14,5$ Hz), 3,42 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,93 (d, 3H, $J = 5,5$ Hz).

Los compuestos de los ejemplos 123 a 176 se sintetizaron de forma similar al método del ejemplo 1.

Ejemplo 123: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 124: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

30 **Ejemplo 125: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,90 (m, 4H), 6,75 (t, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,91 (d, 3H).

35 **Ejemplo 126: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 127: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 128: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 129: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 130: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

5 **Ejemplo 131: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

10 **Ejemplo 132: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 133: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 134: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 135: 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 136: 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

30 **Ejemplo 137: 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

35 **Ejemplo 138: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

40 **Ejemplo 139: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 140: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 141: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 142: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 143: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 144: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 145: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 146: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 147: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 148: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 149: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 150: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 151: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,22 (q, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 152: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

5 **Ejemplo 153: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,28 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,97 (d, 3H).

10 **Ejemplo 154: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,47 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,74 (m, 3H), 4,94 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 155: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-fenilpiperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 156: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 157: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 158: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 159: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 160: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 161: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 162: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 163: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 164: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 165: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 166: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 167: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,74 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 168: 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 169: 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 170: 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 171: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 172: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 173: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 174: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 175: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 176: Preparación del (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 177: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-3-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se repitió el mismo procedimiento que en el ejemplo 122, con la excepción de usar 1-fenilpiperidin-3-on, para obtener el compuesto del título (rendimiento: 18 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 178: Preparación del (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(fenilamino)pirrolidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se repitió el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, con la excepción de usar N-fenilpirrolidin-3-amina para obtener el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,47 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,74 (m, 3H), 4,94 (d, 1H, J = 14,3 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 3,18 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 179: Preparación del (2R,3R)-3-((R)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se repitió el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, con la excepción de usar (R)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidina, para obtener el compuesto del título (rendimiento: 28%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,21 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 3,57 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 180: Preparación del (2R,3R)-3-((S)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Se repitió el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, con la excepción de usar (S)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidina para obtener el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,21 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 3,57 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo de formulación 1: comprimidos

El (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (50 mg), preparado en el ejemplo 1, se granuló en combinación con estearato de magnesio (20 mg), usando almidón soluble en agua (35 mg) y se secó. Los gránulos se mezclaron durante 30 minutos con lactosa (65 mg) y almidón de maíz (30 mg) usando un agitador mecánico y un mezclador. La mezcla resultante se presionó en comprimidos.

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de la actividad antifúngica *in vitro*

Se evaluó la actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención frente a levaduras, incluyendo *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Cryptococcus neoformans*, y hongos filamentosos, incluyendo *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes* (obtenido de KCTC (Korean Collection for Type Cultures)), y *Trichophyton rubrum* (obtenido de KCCM (Korean Culture Center of Microorganisms)). Todas las cepas, excepto las de *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*, se adquirieron en la ATCC (American Type Culture Collection).

De las cepas usadas en este ensayo, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum* se inocularon en medios de agar sabouraud dextrosa (Difco, BD-0109), *Cryptococcus neoformans* en un medio de agar para levaduras y mohos (YM agar, Difco, 271210), y *Aspergillus fumigatus* en un medio de agar extracto de malta (Difco, 211220), antes de incubación a 35°C durante dos a diez días.

De los medios de agar en los que se cultivaron los hongos, se tomaron colonias sencillas y cada una de ellas se puso en suspensión suficientemente en 5 mL de disolución salina estéril al 0,85% ya preparada. Después de corregir la absorbancia a 0,108 para 530 nm, cada una de las suspensiones se diluyó a una relación de 1:50 en un medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 y a continuación a una relación 1:20 para preparar un inóculo que tenía una densidad celular de $1,0 \times 10^3$ a $5,0 \times 10^3$ CFU/mL. La densidad celular se ajustó a $0,4 \times 10^2 \sim 5,0 \times 10^4$ CFU/mL para los fumigados de *Aspergillus* y $0,4 \times 10^4 \sim 5,0 \times 10^4$ CFU/mL tanto para *Trichophyton mentagrophytes* como *Trichophyton rubrum*.

Las muestras de agentes antifúngicos se prepararon diluyendo los compuestos activos en un medio RPMI 1640 en una serie de densidades de 0,0156 a 32 μ g/mL. En este contexto, se usó sulfóxido de dimetilo (DMSO) como excipiente a una concentración final de 1% (v/v). De las diluciones en serie se tomaron alícuotas con un volumen de 0,1 mL y se aplicaron a 0,1 mL de las alícuotas de cada inóculo, seguido por incubación.

Se realizó una observación a simple vista de todos los hongos, excepto *Cryptococcus neoformans* 24 horas después de la aplicación, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* 48 horas después de la aplicación y *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum* cinco días después de la aplicación, para examinar si los hongos crecían o no. Además, se usó Alamarblue™ para determinar las concentraciones de los compuestos de la presente invención a las que el crecimiento de los microorganismos se inhibió en 80% en comparación con el control negativo. Todos los experimentos se realizaron por duplicado para cada grupo de concentración de ensayo. Los resultados de los ensayos de la actividad antifúngica se resumen en las tablas 1 y 2 siguientes.

Tabla 1

Actividad antifúngica (CIM ₈₀ μ g/mL)									
Ejemplo N°	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
1	≤0,015	0,25	0,062	0,062	≤0,015	≤0,015	≤0,125	≤0,125	≤0,125
7	≤0,015	-	-	-	-	-	≤0,125	-	-
13	≤0,015	-	-	-	-	-	1	-	-
29	≤0,015	1	0,5	0,25	0,062	≤0,015	1	0,062	≤0,125
32	≤0,015	0,125	0,125	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,125	≤0,125	0,031
34	≤0,015	0,125	0,031	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,125	≤0,125	≤0,125
58	≤0,015	1	0,062	0,125	0,062	-	0,125	≤ 0,125	≤0,125

Actividad antifúngica (CIM ₈₀ µg/mL)									
Ejemplo N°	<i>C. albicans</i>	<i>C. grabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
59	≤0,015	0,25	0,062	0,125	≤0,015	≤0,015	0,25	≤0,125	≤0,125
63	≤0,015	1	≤0,062	-	-	-	0,25	≤0,004	0,015
125	≤0,015	0,125	0,062	0,031	≤0,015	≤0,015	0,25	≤0,125	≤0,125
128	≤0,015	0,062	≤0,015	0,031	0,031	≤0,015	0,25	0,015	≤0,125
148	≤0,015	0,25	≤0,062	-	-	-	1	-	-
151	≤0,015	1	0,25	0,25	0,125	-	1	≤0,004	0,015
153	≤0,015	0,125	0,125	0,25	≤0,015	≤0,015	1	0,5	≤0,125
Voriconazol	0,031	2	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	0,125	≤0,125
Fluconazol	4	>32	4	>32	>32	0,5	>128	16	4
- : No se realizó el ensayo									

Tabla 2

Actividad antifúngica (CIM ₈₀ µg/mL)					
Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i>	Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i>	Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i>
3	≤0,015	70	≤0,015	118	≤0,015
16	≤0,015	73	≤0,015	120	≤0,015
25	≤0,015	79	≤0,015	123	≤0,015
26	≤0,015	82	≤0,015	134	≤0,015
30	≤0,015	89	≤0,015	137	≤0,015
35	≤0,015	90	≤0,015	146	≤0,015
38	≤0,015	93	≤0,015	147	≤0,015
46	≤0,015	96	≤0,015	149	≤0,015
49	≤0,015	102	≤0,015	155	≤0,015
60	≤0,015	105	≤0,015	158	≤0,015
62	≤0,015	114	≤0,015	161	≤0,015
64	≤0,015	115	≤0,015	167	≤0,015
67	≤0,015	116	≤0,015	170	≤0,015

Como es evidente de los datos de las tablas 1 y 2, los compuestos según la presente invención presentan efectos inhibitorios excelentes sobre un amplio espectro de hongos en comparación con el voriconazol y el fluconazol.

Ejemplo de ensayo 2: ensayo de toxicidad subaguda en ratones

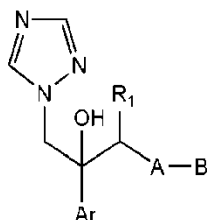
5 Cada uno de los compuestos de los ejemplos 32, 34, 63, 122 y 125 según la presente invención se puso en suspensión a una concentración de 10 mL/kg en una base acuosa de metilcelulosa al 0,5% se usó para un ensayo subagudo en el que se forzó a ratones ICR (macho, de cuatro semanas de edad, con un peso de aproximadamente 30 g) a ser administrados intragástricamente con la suspensión a una concentración de compuesto de 10 mg/kg a 50 mg/kg una vez diaria durante dos semanas usando una jeringa de 1 mL equipada con una sonda.

10 No se observaron síntomas de toxicidad en términos de supervivencia durante dos semanas y cambios en los órganos internos, enzimas del hígado y peso del hígado hasta una dosis oral mínima de 10 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto, representado por la fórmula química 1 siguiente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

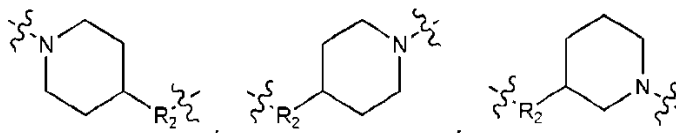
[Fórmula química 1]



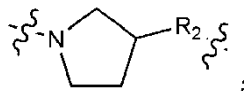
en la que,

Ar es fenilo que está sustituido con uno a cinco halógenos;

A es



o



B es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R₃;

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₂ es O, NH o NCH₃; y

R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que

B es piridinilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R₃, y

R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que

B es pirimidinilo que está no sustituido o está sustituido con un grupo R₃, y

R₃ es halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que

B es fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R₃, y

R₂ es NCH₃.

5.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que

B es fenilo, piridinilo o pirimidinilo que está sustituido con dos grupos R₃, y

uno de los dos grupos R₃ es halógeno y el otro es halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o

uno de los dos grupos R₃ es alquilo C₁₋₄, y el otro es haloalquilo C₁₋₄.

6.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R₃ es F, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o ciano.

7.- El compuesto según la reivindicación 2, que se elige entre el grupo que consiste en:

- 1) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 2) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 3) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 5 4) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 5) (2R,3R)-3-(4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 6) (2R,3R)-3-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 7) (2R,3R)-3-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 8) (2R,3R)-3-(4-(2-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 10 9) (2R,3R)-3-(4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 10) (2R,3R)-3-(4-(4-bromofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 11) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 12) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 13) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 15 14) 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo,
- 15) 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo,
- 16) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo,
- 17) (2R,3R)-3-(4-(2,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 18) (2R,3R)-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 20 19) (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 20) (2R,3R)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 21) (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 22) (2R,3R)-3-(4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 23) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 25 24) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 25) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 26) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 27) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)butan-2-ol,
- 30 28) (2R,3R)-3-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 29) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 30) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 31) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 32) (2R,3R)-3-(4-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 35 33) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 34) (2R,3R)-3-(4-((4-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 35) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 36) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 37) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 38) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 39) (2R,3R)-3-(4-((2-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5 40) (2R,3R)-3-(4-((3-clorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 41) (2R,3R)-3-(4-((2-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 42) (2R,3R)-3-(4-((3-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 43) (2R,3R)-3-(4-((4-bromofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 44) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((2-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 10 45) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 46) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 47) 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo,
 48) 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo,
 49) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)amino)benzonitrilo,
 15 50) (2R,3R)-3-(4-((2,4-diclorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 51) (2R,3R)-3-(4-((3,4-diclorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 52) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 53) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 54) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 20 55) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-metilfenil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 56) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 57) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 58) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 59) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 25 60) (2R,3R)-3-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 61) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-il)butan-2-ol,
 62) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 63) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 30 64) (2R,3R)-3-(4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 65) (2R,3R)-3-(4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 66) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((5-metilpirimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 67) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 68) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 35 69) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((3-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 70) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((4-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 71) (2R,3R)-3-(4-((2-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 72) (2R,3R)-3-(4-((3-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 73) (2R,3R)-3-(4-((4-clorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 74) (2R,3R)-3-(4-((2-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 75) (2R,3R)-3-(4-((3-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5 76) (2R,3R)-3-(4-((4-bromofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 77) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(2-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 78) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 79) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-(metil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 80) 2-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino)benzonitrilo,
 10 81) 3-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino)benzonitrilo,
 82) 4-((1-((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)piperidin-4-il)(metil)amino)benzonitrilo,
 15 83) (2R,3R)-3-(4-((2,4-diclorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 84) (2R,3R)-3-(4-((3,4-diclorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 85) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 86) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 87) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-3-fluorofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 20 88) (2R,3R)-3-(4-((4-cloro-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 89) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 90) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-4-il)oksi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 91) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)oksi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 92) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)oksi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 25 93) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)oksi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 94) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)oksi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 95) (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)oksi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 96) (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)oksi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 97) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 30 98) (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)oksi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 99) (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)oksi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 100) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oksi)butan-2-ol,
 101) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oksi)butan-2-ol,
 102) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)oksi)butan-2-ol,
 35 103) 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oksi)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 104) 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oksi)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 105) 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-idroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)oksi)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 106) (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)oksi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

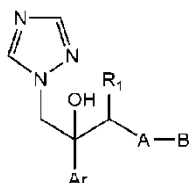
- 107) (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 108) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 109) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 110) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 5 111) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 112) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 113) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 114) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 115) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 10 116) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 117) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 118) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 119) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 15 120) (2R,3R)-3-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 121) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)butan-2-ol,
 122) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 123) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 124) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 20 125) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 126) (2R,3R)-3-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 127) (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 128) (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 129) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 25 130) (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 131) (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 132) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 133) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 134) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
 30 135) 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 136) 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 137) 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
 138) (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 139) (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 35 140) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 141) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 142) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

- 143) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 144) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 145) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 146) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 5 147) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 148) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 149) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 150) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 10 151) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 152) (2R,3R)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 153) (2R,3R)-3-((1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 154) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)butan-2-ol,
- 15 155) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-fenilpiperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 156) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 157) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 158) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 159) (2R,3R)-3-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 20 160) (2R,3R)-3-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 161) (2R,3R)-3-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 162) (2R,3R)-3-((1-(2-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 163) (2R,3R)-3-((1-(3-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 164) (2R,3R)-3-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 25 165) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 166) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 167) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(metil(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 168) 2-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
- 30 169) 3-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
- 170) 4-(4-(((2R,3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il)(metil)amino)piperidin-1-il)benzonitrilo,
- 171) (2R,3R)-3-((1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 35 172) (2R,3R)-3-((1-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 173) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 174) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 175) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- 176) (2R,3R)-3-((1-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

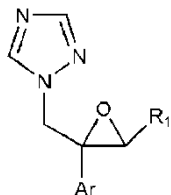
- 177) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-((1-fenilpiperidin-3-il)amino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 178) (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(fenilamino)pirrolidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
 179) (2R,3R)-3-((R)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, y
 180) (2R,3R)-3-((S)-3-(4-clorofenoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.

- 5 **8.-** Un método para la preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2 con un compuesto representado por la fórmula química 3a, 3b, 3c o 3d:

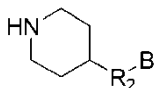
[Fórmula química 1]



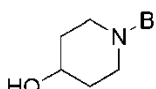
- 10 [Fórmula química 2]



[Fórmula química 3a]

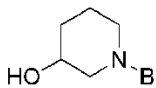


[Fórmula química 3b]

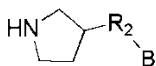


- 15

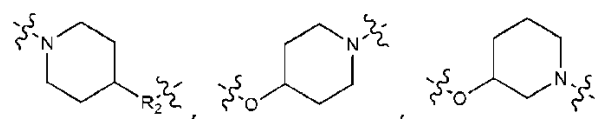
[Fórmula química 3c]



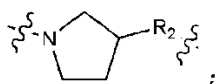
[Fórmula química 3d]



- 20 en el que, en la fórmula química 1, 2, 3a, 3b, 3c y 3d, A es



o



y Ar, B, R₁, R₂ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

9.- El método según la reivindicación 8, en el que la relación molar entre el compuesto representado por la fórmula química 2 y el compuesto representado por la fórmula química 3a, 3b, 3c o 3d es 1:1 a 1:3.

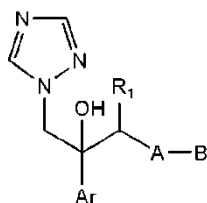
5 10.- El método según la reivindicación 8, en el que la reacción se realiza en condiciones básicas.

11.- El método según la reivindicación 10, en el que para las condiciones básicas se usa hidruro de sodio, carbonato de potasio, metóxido de sodio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

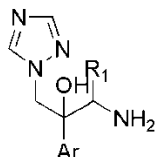
12.- El método según la reivindicación 8, en el que la reacción se realiza con un catalizador ácido elegido entre el grupo que consiste en perclorato de litio, perclorato de sodio, perclorato de potasio y perclorato de cesio.

10 13.- Un método para la preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 4 con un compuesto representado por la fórmula química 5a o 5b:

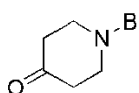
[Fórmula química 1]



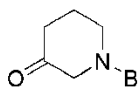
15 [Fórmula química 4]



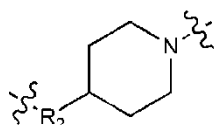
[Fórmula química 5a]



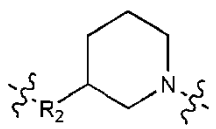
[Fórmula química 5b]



20 en el que, en la fórmula química 1, 4, 5a y 5b, Ar, B, R₁ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1, A es



o



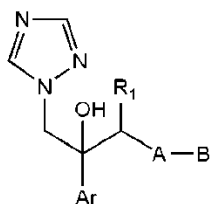
25 y R₂ es NH.

14.- El método según la reivindicación 13, en el que la relación molar entre el compuesto representado por la fórmula química 4 y el compuesto representado por la fórmula química 5a o 5b es 1:0,5 a 1:2.

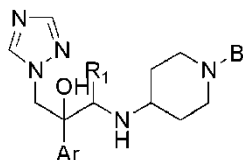
15.- El método según la reivindicación 14, en el que la reacción se realiza usando isopropóxido de titanio (IV) en presencia de un agente reductor elegido entre el grupo que consiste en cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y borano-piridina.

16.- Un método para la preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1e o 1f con un compuesto representado por la fórmula química 6:

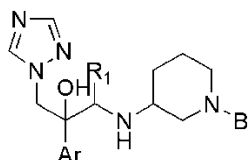
[Fórmula química 1]



[Fórmula química 1e]



[Fórmula química 1f]

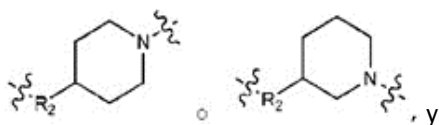


[Fórmula química 6]

R₄-X

en el que, en la fórmula química 1, 1e, 1f y 6, Ar, B, R₁ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1,

A es



R₂ es NCH₃,

R₄ es CH₃, y

X es halógeno.

17.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usarlo como un medicamento.

18.- El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 17 para uso en la prevención o el tratamiento de infecciones fúngicas.